

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 092**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2004 E 04813295 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1691811**

54 Título: **Combinación de un sedante y un modulador neurotransmisor y métodos de mejorar la calidad del sueño y de tratar la depresión**

30 Prioridad:

11.12.2003 US 529156 P

04.02.2004 US 541614 P

03.12.2004 US 633213 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2014

73 Titular/es:

SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752-7010, US

72 Inventor/es:

LALJI, KARIM;
BARBERICH, TIMOTHY J.;
CARON, JUDY y
WESSEL, THOMAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 515 092 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de un sedante y un modulador neurotransmisor y métodos de mejorar la calidad del sueño y de tratar la depresión

5

Antecedentes de la invención

El sueño se controla mediante dos procesos biológicos, el impulso homeostático y el ritmo circadiano. El impulso homeostático se manifiesta como un aumento del deseo de dormir. Este impulso de dormir se acumula a través del período de vigilia (típicamente durante el día) y se disipa a través del período de sueño. El ritmo circadiano de sueño-vigilia muestra una curva bifásica en la que el mayor impulso de dormir se produce entre la medianoche y las 5 de la mañana y de 14:00-16:00. Se cree que las principales influencias circadianas son un pulso de alerta por la noche y por la mañana. Es la interacción de estos procesos lo que da lugar al horario de sueño de 24 horas. Para los individuos con un período de sueño habitual de 11 de la noche a 7 de la mañana, el inicio del sueño por la noche ocurre principalmente como una función del impulso homeostático. Después de unas cuatro horas de sueño (alrededor de las 3 de la mañana), el impulso homeostático se disipa de manera significativa y la vigilia comienza a inmiscuirse en el período de sueño. Esta propensión al aumento de la vigilia se incrementa aún más por el aumento en el pulso de alerta circadiano alrededor de las de la mañana. En términos del tratamiento farmacológico del insomnio se han reconocido dos vulnerabilidades. La primera es la dificultad para conciliar el sueño inicialmente, siendo la segunda el despertar en medio de la noche.

Muchas funciones fisiológicas se caracterizan por ritmos diurnos, en los cuales los niveles de hormonas circulantes, catecolaminas y otros compuestos fluctúan durante el día y / o la noche. Ciertos trastornos médicos, como el insomnio, se asocian con alteraciones en estos ritmos. El tiempo, dentro de un período de 24 horas, de administración de fármacos para la prevención y tratamiento de tales trastornos puede ser un factor crítico en la determinación de la eficacia de la terapia.

El término "insomnio" se refiere a la percepción de un sueño inadecuado o no reparador por un paciente. El insomnio es una queja frecuente, notificado por un 32 % de la población adulta encuestada en el área de Los Ángeles (Bixler et al, Amer. Journal of Psychiatry 136: 1257-1262, 1979), Y el 13 % de la población encuestada en San Marino, Italia (Lugaresi et al, Psychiatric Annals 17: 446-453, 1987). El 45 % de la población adulta encuestada del condado de Alachua, Florida, informó sobre problemas para dormir o para permanecer dormido (Karacan et al, Social Science and Medicine 10: 239-244, 1976). La prevalencia del insomnio también ha demostrado estar relacionada con la edad y el sexo de las personas, siendo más frecuente en personas mayores, especialmente en adultos de 65 años y mayores, y en las mujeres de edad avanzada.

Los primeros tratamientos para el insomnio de uso habitual son depresores del sistema nervioso central (CNS) como los barbitúricos. Estos compuestos son típicamente de acción prolongada (del orden de 8 a 50 horas) debido a la larga vida media de terminales, y tienen un espectro conocido de efectos secundarios, como letargo, confusión, depresión y efectos próximos días la resaca. Además, el uso crónico se ha asociado con un alto potencial de adicción que involucra tanto la dependencia física y psicológica.

Durante la década de 1980, el tratamiento farmacológico del insomnio se alejó de los barbitúricos y otros depresores del SNC hacia la clase de las benzodiazepinas, agentes sedantes-hipnóticos. Esta clase de compuestos produce un efecto calmante que da lugar a un estado similar al sueño en los seres humanos y los animales, con un margen de seguridad mayor que los hipnóticos anteriores. Sin embargo, muchas benzodiazepinas poseen efectos secundarios que limitan su utilidad en ciertas poblaciones de pacientes. Estos problemas incluyen la sinergia con otros depresores del SNC (especialmente alcohol), el desarrollo de la tolerancia a dosis repetidas, la dependencia, abstinencia, insomnio de rebote tras la interrupción de la dosis, los efectos de resaca al día siguiente y la alteración del funcionamiento psicomotor y la memoria. La somnolencia al día siguiente y el deterioro de la memoria, que puede incluir amnesia de los acontecimientos que ocurren antes y después de la administración del fármaco, es de particular preocupación en los ancianos cuyas funciones cognitivas pueden ya verse afectadas por el proceso de envejecimiento.

En tratamientos más recientes para el insomnio se han utilizado compuestos no benzodiazepínicos, que muestran un perfil de efectos secundarios mejorado sobre la clase de las benzodiazepinas de sedantes-hipnóticos. El primero de estos agentes en ser aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para la comercialización en Estados Unidos fue el zolpidem, comercializado por Sanofi-Synthelabo como Ambien (tartrato de zolpidem), que se basa en una estructura de imidazopiridina (véase La patente de EE. UU. N° 4.382.938 y 4.460.592). Además de zolpidem, el zaleplon, comercializado por Jones Pharma como Sonata®, fue aprobado por la FDA; zaleplon es un compuesto basado en pirazolopirimidina (véase La patente de EE. UU. N° 4.626.538). Dieperink M. E et al., Psychiatric Services, 1999, vol. 50, no. 3, página 421 describe el uso de zolpidem para el insomnio relacionado con el trastorno de estrés posttraumático. Asnis G. M et al., The Journal of Clinical Psychiatry, 1999, vol. 60, no. 10, páginas 668-676 describen la combinación de zolpidem y un inhibidor de la recaptación de serotonina.

65

Se han notificado otros compuestos y / o métodos no benzodiazepínicos para la fabricación o el uso de la misma (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. N° 4.794.185. 4.808.594. 4.847.256. 5.714.607. 4.654.347; 5.538.977. 5.891.891). El documento US 5.786.357 describe composiciones que contienen zopiclona ópticamente pura (+). Doghramji P. P., International Journal of Clinical Practice, 2001, vol. 55, N° 5, páginas 329-334 describe un estudio de seguridad y eficacia de zaleplon.

También se han descrito intentos para proporcionar formas de dosificación de liberación controlada, en particular en el contexto de zolpidem y sales del mismo (Véase WO 00/33835 y EP 1 005 863 A1).

La norepinefrina y la serotonina son neurotransmisores de mamíferos que desempeñan papeles importantes en una amplia variedad de procesos fisiológicos. La norepinefrina, también llamada noradrenalina, es un neurotransmisor que se duplica a tiempo parcial como una hormona. Como un neurotransmisor, la noradrenalina ayuda a regular la excitación, soñar y estados de ánimo. Como una hormona, que actúa para aumentar la presión arterial, constreñir los vasos sanguíneos y aumentar el ritmo cardíaco - respuestas que se producen cuando sentimos estrés.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) está ampliamente distribuida en los animales y las plantas, aparece en vertebrados, frutas, nueces y venenos. En la naturaleza también se encuentra un número de congéneres de la serotonina y se ha demostrado que poseen diversas actividades del sistema nervioso periférico y central. La serotonina se puede obtener de una variedad de fuentes de la dieta; sin embargo, la 5-HT endógena se sintetiza a partir de triptófano a través de las acciones de las enzimas triptófano hidroxilasa y L-aminoácido descarboxilasa aromática. Tanto la 5-HT endógena como de la dieta se metabolizan y se inactivan por acción de la monoamino oxidasa y la aldehído deshidrogenasa para el metabolito en su metabolito principal, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

La serotonina está implicada en la etiología o el tratamiento de diversos trastornos, especialmente los del sistema nervioso central, incluyendo la ansiedad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, apoplejía, obesidad, dolor, hipertensión, trastornos vasculares, migraña, y náuseas. Recientemente, la comprensión del papel de la 5-HT en estos y otros trastornos ha avanzado rápidamente debido a la creciente comprensión de la función fisiológica de los diversos subtipos de receptores de serotonina.

Los neurotransmisores (NTs) producen sus efectos como consecuencia de las interacciones con los receptores celulares. Los neurotransmisores, como la serotonina, se sintetizan en las neuronas del cerebro y se almacenan en vesículas. Tras un impulso nervioso, que se liberan en la hendidura sináptica, donde interactúan con varios receptores postsinápticos. Las acciones de 5-HT se terminan mediante tres mecanismos principales: la difusión; metabolismo; y la absorción de nuevo en la hendidura sináptica a través de las acciones de los sistemas de transportador de membrana específico de amina. El mecanismo principal por el cual se termina la acción de la serotonina es por absorción a través de las membranas presinápticas. Después de actos 5-HT en sus diversos receptores postsinápticos, se retira de la hendidura sináptica de nuevo en la terminal nerviosa a través de un mecanismo que implica la captación de un transportador de membrana específico de una manera similar a la de otras aminas biógenas. Por lo tanto, las acciones de 5-HT, o cualquier neurotransmisor, pueden ser modulados por agentes que: estimulan o inhiben su biosíntesis; agentes que bloquean su almacenamiento; agentes que estimulan o inhiben su liberación; agentes que imitan o inhiben sus acciones a sus diversos receptores postsinápticos; agentes que inhiben su recaptación en el terminal del nervio; y agentes que afectan a su metabolismo. WO 99/37303 describe productos farmacéuticos que comprenden una GABA_Aα2 / 3 agonista y un inhibidor de la recaptación de serotonina. WO 2004/000326 describe una combinación de un inhibidor de la recaptación de la serotonina y un GABA_B antagonista de los receptores. Valuck R. J., de fármacos Tendencias de Beneficios, 2002, vol. 14, no. 8, páginas 33-40 describe un estudio de la comorbilidad entre los pacientes que tomaban varios antidepresivos como el citalopram.

Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de inhibidor de la recaptación de serotonina-sedante, inhibidor de la recaptación de norepinefrina sedante, 5-HT_{2A} composiciones inhibidor de la recaptación de sedantes-modulador-sedante, y la dopamina que inducen y mantienen el sueño como formulaciones nocturnos de una sola dosis, pero sin los efectos secundarios asociados con los hipnóticos de acción más prolongada. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona además otras ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un inhibidor de la recaptación de serotonina donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos. Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sueño. Además, la presente invención también se refiere a la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de una anomalía del sueño, insomnio o depresión

Además, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia

antidepresiva donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La presente invención también se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para provocar un efecto ahorrador de dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento antidepresivo, en donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal del mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa un diagrama esquemático de un método para la preparación de D-malato de (S) -zopiclona (IPC = pruebas de control durante el proceso).

La **Figura 2** representa un diagrama esquemático de un método para la preparación de (S) -zopiclona como la base libre (IPC = pruebas de control durante el proceso).

La **Figura 3** representa un diagrama esquemático de un protocolo de estudio clínico usado para evaluar la seguridad y la eficacia de las composiciones y métodos de la presente invención.

La **Figura 4** representa gráficamente la titulación de fluoxetina en función de la duración del tratamiento y la coadministración con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 5** representa gráficamente el Tiempo subjetivo de Vigilia después del inicio del sueño (WASO) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 6** representa un gráfico del Tiempo subjetivo de latencia del sueño (SL) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 7** representa un gráfico de del Tiempo subjetivo del sueño total (TST) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 8** representa un gráfico de la mejora respecto al valor basal en la escala Ham-D-17 como una función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 9** representa un gráfico de la mejora respecto al valor basal en la escala HAM-D-17 (con exclusión de las preguntas relacionadas con el insomnio) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 10** representa un gráfico de la mejora respecto al valor basal en la Impresión Clínica Global (gravedad) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 11** representa un gráfico de la Impresión Clínica Global (Mejora Global) en función de la duración del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 12** representa un gráfico del tiempo hasta la aparición de un 50 % de la respuesta antidepresiva en las puntuaciones de HAM-D6 (Maier) en función del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 13** representa un gráfico de tiempo hasta la aparición de un 30 % de respuesta antidepresiva en las puntuaciones de HAM-D6 en función del tratamiento con un placebo o eszopiclona.

La **Figura 14** representa un cuestionario del Índice de Gravedad del Insomnio (ISI) usado en el protocolo de estudio clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de las composiciones y métodos de la presente invención.

La **Figura 15** representa una porción de un cuestionario de Encuesta de Salud Aguda utilizado en el protocolo de estudio clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de las composiciones y métodos de la presente invención.

La **Figura 16** representa una porción de un cuestionario de Encuesta de Salud aguda utilizado en el protocolo de estudio clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de las composiciones y métodos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la recaptación de serotonina y un agente sedante donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de una anomalía del sueño, insomnio, o en el tratamiento de la depresión.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia antidepresiva, en donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal de los mismos, y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para provocar un efecto ahorrador de dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento antidepresivo, en donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal del mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Dificultades para el sueño e insomnio

Varios estudios epidemiológicos sugieren que del 10 % al 15 % de los adultos sufre insomnio crónico y un 25 % al 35 % adicional tienen insomnio transitorio u ocasional (Roth T. Int. J. Clin. Tracto. Supl. 2001,3-8).

La National Sleep Foundation's 2002 Sleep en la encuesta de América evaluó la aparición de cuatro síntomas de insomnio en adultos en los Estados Unidos: dificultad para conciliar el sueño; despertar mucho durante la noche; despertarse demasiado temprano y no poder volvéase a dormir; y despertar sin sentirse descansado. En la encuesta, el 58 % de los encuestados reportaron haber experimentado al menos uno de estos síntomas algunas noches a la semana o más, y el 35 % reportó dificultades cada noche o casi todas las noches en el último año (Fundación Nacional del Sueño. 2002 Sleep in America Poll. Washington, DC: Banco Mundial y un estudio de mercado, 2002, 1-43). Además, de esos síntomas de insomnio que informaron al menos un par de noches a la semana, 40 % reportó sentirse descansado al despertar, el 36 % reportó estar despierto mucho durante la noche, el 25 % reportó dificultad para conciliar el sueño, y el 24 % informó despertarse demasiado temprano y no poder volvéase a dormir.

Los principales tipos de insomnio a menudo se describen como insomnio primario y secundario (como en el Diagnóstico de la Asociación Americana de Psiquiatría y Manual Estadístico de los Trastornos Mentales, Revisión de Texto. 4^a ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2000), Crónicos contra el insomnio agudo / transitoria, intrínseca contra el insomnio extrínseca (como en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño [ICSD]), y el inicio del sueño en comparación con el mantenimiento del sueño (Comité Directivo Clasificación diagnóstica. Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD): Manual de Diagnóstico y Codificación. Rochester, MN: American Sleep Disorders Asociación, 1990). Muchos pacientes con trastornos del sueño caerán en más de una de estas categorías o tendrán insatisfacción no especificada, con la calidad de su sueño (Roth T. Int. J. Clin. Pract. Supl. 2001,3-8). La cuarta edición del DSM (DSM-IV) define el insomnio como dificultades en el inicio del sueño (o iniciación), dificultades en el sueño mantenimiento, o el sueño que es no reparador.

El insomnio crónico puede ser el resultado de varias fuentes diferentes (Rajput et al., Am. Fam. Médico, 1999, 60: 1431-1438). Los pacientes con insomnio crónico pueden tener varios problemas de sueño de forma simultánea y experimentar una serie de trastornos del sueño, incluyendo latencia prolongada de inicio del sueño, aumento del tiempo despierto durante el período de sueño y el tiempo total de sueño reducida (Benca RM, J. Clin. Psiquiatría, 2001, 62 Suppl 10: 33-38).

Problemas de mantenimiento del sueño pueden tomar varias formas, incluyendo despertares frecuentes, un aumento en el tiempo dedicado despierto después inicialmente conciliar el sueño (tiempo despierto después del inicio del sueño, o WASO, que es una medida robusta de mantenimiento del sueño), la fragmentación del sueño (microdespertares transitorios que aparece en un EEG pero no implica necesariamente completa vigilia) y sueño no reparador. De estos, WASO es una medida particularmente sensible de la mejora del sueño. El WASO puede incluir un número de microdespertares, así como todos los períodos de vigilia completa, y por lo tanto aumenta en WASO de solo unos pocos minutos puede ser indicativo de la continuidad del sueño sustancialmente mejorada.

La gravedad del insomnio puede estar directamente correlacionada con la gravedad de la alteración funcional al día siguiente. También hay una fuerte evidencia de que, en comparación con los pacientes sin insomnio, los pacientes con insomnio crónico experimentan un deterioro subjetivo en conductas de vigilia y el funcionamiento psicosocial, incluyendo disminución de la memoria, la concentración, la capacidad para realizar las tareas, y el disfrute de las relaciones interpersonales (Roth et al, Sleep, 1999, 22 Suppl 2: S354-S358).

Los problemas para mantener el sueño pueden causar disminuciones en el funcionamiento al día siguiente. Bonnet estudió voluntarios sanos con hábitos normales de sueño y encontró que, con el aumento de los períodos de excitación o el insomnio inducido durante la noche, los efectos residuales de rendimiento al día siguiente en las evaluaciones de la vigilancia, el tiempo de reacción, somnolencia, y otras medidas experimentaron disminuciones correspondientes (Bonnet MH, Physiol. Behav, 1989, 45: 1049-55).

Depresión

- Los trastornos psiquiátricos son condiciones patológicas del cerebro caracterizado por síntomas identificables que resultan en anomalías en la cognición, emoción o estado de ánimo, o los aspectos de integración más altos de comportamiento. Estos trastornos pueden variar en gravedad de los síntomas, la duración y el deterioro funcional. Trastornos psiquiátricos afectan a millones de personas en todo el mundo como resultado un tremendo sufrimiento humano y la carga económica debido a la pérdida de productividad. Los trastornos del humor son un tipo de trastorno psiquiátrico a menudo se define como un grupo de enfermedades heterogéneas, típicamente recurrentes incluidos (depresivo) y bipolar trastornos unipolares (maníaco-depresivo) caracterizados por problemas generalizados del estado de ánimo, disfunción psicomotriz y síntomas vegetativos. El suicidio, la complicación más grave en pacientes con trastornos del estado de ánimo, es la causa de muerte en 15 a 25 % de los pacientes no tratados con trastornos del estado de ánimo; la depresión no reconocida o tratada inadecuadamente contribuye a del 50 al 70 % de todos los suicidios consumados.
- La depresión es un trastorno afectivo, la patogénesis de la que no se puede explicar por una sola causa o teoría. La hipótesis más ampliamente aceptada implica la función anormal de la catecolamina (principalmente norepinefrina) y / o sistemas de transmisión de serotonina. En esta hipótesis, la mayoría de las formas de depresión están asociadas con una deficiencia de noradrenalina y / o serotonina en los receptores adrenérgicos o serotoninérgicos funcionalmente importantes. Por lo tanto fármacos que mejoran las concentraciones de norepinefrina (NE) y / o serotonina en estos receptores deben aliviar hasta cierto punto los síntomas de la depresión. Los enfoques para el tratamiento de la depresión en los últimos años han implicado el uso de agentes (estimulantes) que imitan la norepinefrina; agentes (IMAO) que aumentan los niveles de NE y 5-HT mediante la inhibición de su metabolismo; y fármacos que aumentan estos niveles en el receptor mediante la inhibición de la absorción y de NE 5-HT.
- Los antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC) Actualmente bloque disponible principalmente la captación de norepinefrina y también, en diversos grados, la captación de 5-HT - dependiendo de si son aminas secundarias o terciarias. Aminas terciarias tales como la imipramina y amitriptilina son inhibidores más selectivos de 5-HT de catecolaminas, en comparación con aminas secundarias tales como desipramina. Más recientemente, los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS) han sido investigados como potenciales antidepresivos con la previsión de que estos agentes, a diferencia de los ATC de primera generación, se poseen menos efectos secundarios, tales como acciones anticolinérgicos y cardiotoxicidad, y sería menos probable a causar sedación y aumento de peso.
- Tres inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, también conocidos como antidepresivos de segunda generación, se han introducido en el mercado estadounidense. Fluoxetina (Prozac[®]), sertralina (Zoloft[®]) Y paroxetina (Paxil[®]) han ganado la aceptación inmediata, cada uno de ellos aparece en los últimos anuncios de las 200 principales medicamentos recetados. La fluoxetina fue aprobada también para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. Estos agentes no parecen tener mayor eficacia que los ATC, ni tampoco poseen generalmente un inicio de acción más rápido; Sin embargo, tienen la ventaja de un perfil más bajo de efectos secundarios. De estos tres ISRS, paroxetina es el inhibidor más potente de la absorción de 5-HT, fluoxetina lo menos. La sertralina es el más selectivo de 5-HT en comparación con la absorción de NE, fluoxetina los menos selectivos. La fluoxetina y la sertralina producen metabolitos activos, mientras que la paroxetina se metaboliza a metabolitos inactivos. El ISRS, en general, afecta solo a la captación de serotonina y mostrar poca o ninguna afinidad por varios sistemas de receptores, incluyendo los receptores muscarínicos, adrenérgicos, dopamina, histamina, o los receptores de 5-HT.
- La venlafaxina (Effexor[®]) Es un antidepresivo recientemente introducido, que difiere de la ATC tradicionales y los ISRS química y farmacológicamente, ya que actúa como un potente inhibidor tanto de 5-HT y la captación de norepinefrina, así como débilmente la inhibición de la captación de dopamina. Su metabolito principal, O-desmetilvenlafaxina, comparte un perfil similar. Ni venlafaxina ni su metabolito principal tienen una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histaminérgicos, benzodiazepina, opioide mu, o los receptores adrenérgicos alfa-1. Se administra como una mezcla racémica. Ambos enantiómeros inhiben la 5-HT y NE absorción, pero el (S) (+) - isómero es más selectivo para la captación de 5-HT. La venlafaxina posee una eficacia equivalente a la de los antidepresivos tricíclicos y un perfil de efectos secundarios benigno similar a los de los ISRS.
- Por desgracia, las opciones de tratamiento para los pacientes con depresión que tienen una respuesta clínica subóptima al tratamiento con un antidepresivo son limitadas. Aproximadamente el treinta por ciento (30 %) de pacientes que inician la terapia con antidepresivos muestran respuestas clínicas subóptimas o retraso de los agentes antidepresivos de primera línea que se utilizan comúnmente para tratar la depresión.
- Normalmente, si un paciente presenta la respuesta clínica subóptima o retardada después de varias semanas de tratamiento con un antidepresivo, aproximación inicial del clínico es aumentar la dosis del antidepresivo. Si la respuesta del paciente sigue siendo insatisfactoria después de aumentar la dosis, los procedimientos más comunes que muchos clínicos perseguirán son: a) el cambio a otro antidepresivo; o b) la adición de un segundo antidepresivo; o c) intentar una terapia de aumento por la administración de agentes tales como carbonato de litio, la hormona tiroidea (triyodotironina), psicoestimulantes, modafinilo, antipsicóticos atípicos, buspirona, o pindolol.

Hay muy importantes diferencias, fundamentales en estos tres enfoques. La primera consiste en cambiar al paciente a otro agente antidepresivo que puede tener diferentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas del primer agente. Los segundos intentos de utilizar un agente antidepresivo que producirá efectos sinérgicos con el primer agente. Por último, el tercer enfoque se basa en el potencial de aumento original del antidepresivo administran conjuntamente por los agentes que en sí mismos pueden tener un efecto antidepresivo directo limitado o no.

El mecanismo de acción farmacológico para cualquiera de los agentes de aumento de uso común se describió anteriormente y en la literatura no se ha establecido, y los datos de ensayos clínicos controlados para apoyar el uso de estos y otros agentes para lograr un aumento del tratamiento antidepresivo es escasa. Los agentes más investigados a fondo que se utilizan en muchos pacientes con depresión resistente a antidepresivos son litio y la hormona tiroidea. En varios ensayos clínicos con estos dos agentes se ha demostrado que el aumento con litio o con la hormona tiroidea es eficaz.

Información menos fiable en la literatura sugiere que los estimulantes del sistema nervioso central también pueden producir un efecto de aumento en la terapia con antidepresivos, pero existe la preocupación de que estos agentes pueden producir tolerancia y poner al paciente en riesgo de dependencia física y psicológica y su posible uso indebido de fármacos. Algunos médicos utilizan los antipsicóticos atípicos en dosis bajas y bupirona que son generalmente bien tolerados y pueden tener una utilidad adicional en el tratamiento de la ansiedad concomitante en pacientes deprimidos que son refractarios a los antidepresivos. Pindolol también se ha demostrado para acelerar las respuestas clínicas en algunos, pero no todos los estudios clínicos presentados.

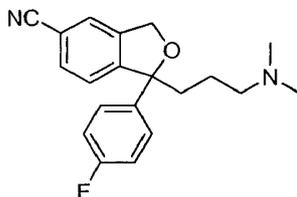
Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS)

En general, una dosis de un IRS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adecuada para la administración a un ser humano estará en el intervalo de 0,01 a 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 3 mg por kilogramo de peso corporal por día. A menos que se indique lo contrario todos los pesos de los ingredientes activos se calculan en términos de fármacos per se. En ciertas realizaciones, la dosis deseada se presenta como dos, tres, cuatro, cinco o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene aproximadamente 5 a 50 mg.

Citalopram

El citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de acción central que tiene actividades antidepresivas. La actividad antidepresiva del compuesto se ha informado en varias publicaciones, por ejemplo, J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295; y A. Gravem Acta Psychiatr. Scand. 1987, 75, 478-486. El compuesto adicional ha sido revelada a mostrar efectos en el tratamiento de la demencia y los trastornos cerebrovasculares. Véase EP-A 474580. Christensen et al. informó sobre la farmacología de citalopram en EUR. J. Pharmacol. 1977, 41, 153. Otros han descrito la eficacia clínica de citalopram, por ejemplo, Dufour et al. Int. Clin. Psychopharmacol. 1987, 2, 225; y Timmerman et al., Ibid., 239. En ciertos casos, el citalopram se administra en forma de su sal de bromhidrato comercializado con el nombre Cipramil.

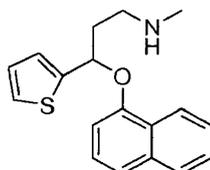
Citalopram tiene el nombre químico 1-[3 (dimetilamino) propil] -1 (4-fluorofenil) carbonitrilo -1,3-dihidro-5-isobenzofuran. El citalopram se describirá por primera vez en el documento DE 2.657.271 y la patente de EE. UU. N° 4,136,193. La estructura de citalopram se presenta a continuación.



El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de citalopram en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 15, 20, o 25 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 4 mg a aproximadamente 6 mg y aumentó hasta aproximadamente 10 mg o más dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Duloxetina (Cymbalta®)

La duloxetina es un antidepresivo que funciona a través de la inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina. La duloxetina tiene el nombre químico N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)-propanamina y por lo general se administra como la sal clorhidrato. En ciertos casos, la duloxetina se administra como el enantiómero (+). La palabra "duloxetina" se utiliza en el presente documento para referirse a cualquier sal de adición de ácido o de base libre de la molécula. La duloxetina se vió por primera vez en la patente de EE. UU. N° 4.956.388, que divulga su alta potencia. La duloxetina se administra generalmente por vía oral en forma de un comprimido o una cápsula llena de gránulos recubiertos entéricos. La estructura química de la duloxetina es la siguiente.

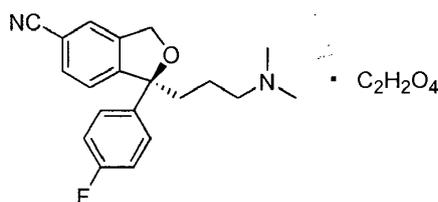


El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de la duloxetina en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 10, 20, o 30 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 4 mg a aproximadamente 6 mg y aumentó hasta aproximadamente 10 mg o más dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Escitalopram

El escitalopram es el S-enantiómero de citalopram. Escitalopram es más de 100 veces más potente en la inhibición de la recaptación de serotonina que el R-enantiómero. Escitalopram afecta significativamente a la recaptación de noradrenalina o dopamina. Además, el escitalopram tiene una afinidad insignificante por los receptores adrenérgicos, dopamina (D₁₋₅), histamina (H₁₋₃), muscarínicos (M₁₋₅), y de benzodiazepina. Generalmente, el escitalopram se administra como su sal de oxalato bajo el nombre LEXAPRO™.

Escitalopram tiene el nombre químico (S) - (+) - 1-[3 (dimetilamino)propil]-1(4-fluorfenil)oxalato carbonitrilo -1,3-dihidro-5-isobenzofurano. El citalopram se describió por primera vez en el documento DE 2.657.271, correspondiente a La patente de EE. UU. N° 4.136.193. La estructura ofcitalopram se presenta a continuación.



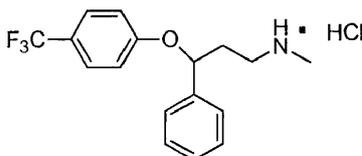
El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de escitalopram en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 15, 20, o 25 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 4 mg a aproximadamente 6 mg y aumentó hasta aproximadamente 10 mg o más dependiendo de la respuesta global del paciente. En pacientes de edad avanzada, una dosis de 10 mg puede ser óptimo. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Fluoxetina

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación potente, altamente selectivo de la serotonina y está indicado para el tratamiento de la depresión y de las obsesiones y compulsiones relacionadas con el trastorno obsesivo-

compulsivo (TOC). El uso de fluoxetina para otras indicaciones que el tratamiento de la depresión también se divulga en el siguiente: Las patentes de EE. UU. N° 4,594,358, 4,647,591, 4,683,235, 4,940,585, 4,999,382, 5,151,448, 5,356,934, 5,446,070, 5,589,511, Y PCT Application WO 92/18005. La acción antidepressiva de la fluoxetina parece estar basada en su capacidad para inhibir selectivamente la recaptación de serotonina por las neuronas del sistema nervioso central.

La fluoxetina se describe en la patente de EE. UU. N° 4.314.081 y tiene el nombre químico N-metil-3-(p-trifluoromethylphenoxy) 3-fenilpropilamina. La fluoxetina es generalmente comercializada como la mezcla racémica de sus dos enantiómeros en forma de una sal de hidrocloreto bajo el nombre de Prozac. El clorhidrato de fluoxetina es un sólido blanco cristalino (peso molecular 345,79 g / mol) que tiene una solubilidad de 14 mg / ml en agua. Otros métodos para la producción y de fluoxetina nuevos intermedios se describen en la patente de EE. UU. N° 5.225.585. La estructura química del clorhidrato de fluoxetina se muestra a continuación:



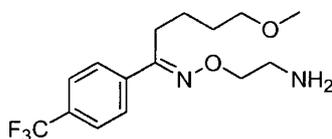
La administración oral de fluoxetina en el tratamiento de la depresión a menudo se inicia con una dosis de 20 mg / día administrada por la mañana. Si no se observa ninguna mejora con respecto a varias semanas, la dosis puede aumentarse, aunque por lo general a no más de 80 mg / día. Las dosis superiores a 20 mg / día se administran a menudo una vez al día por la mañana o por un programa de oferta (mañana y mediodía). Después de la administración oral de clorhidrato de fluoxetina (PROZAC®) En dosis diarias de 10 mg o 20 mg, clorhidrato de fluoxetina tiene una vida media de eliminación de 1-9 días, con un promedio de cerca de 2-3 días. Información de producto adicional, incluyendo dosis y administración, se puede encontrar en el Physicians 'Desk Reference, 48^a Edición, 1994, pp. 877-880.

Aunque la fluoxetina es generalmente comercializada como la mezcla racémica, Robertson et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 1412, Enseña la separación de la R y S-enantiómeros de fluoxetina y demostró que su actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina es similar entre sí. Además, la patente de EE. UU. N° 5.104.899 describe un método para tratar la depresión en un paciente humano que comprende la administración del S - (+) - enantiómero de la fluoxetina en forma sustancialmente pura ópticamente. La solicitud de PCT WO 95/28152 divulga métodos para tratar o mejorar la memoria y para el tratamiento de la disfunción sexual.

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de fluoxetina en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 30, 40, o 60 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 4 mg a aproximadamente 8 mg y aumentó hasta aproximadamente 10 mg o más dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Fluvoxamina

La fluvoxamina es un inhibidor de la recaptación de serotonina que se usa para tratar la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo. La fluvoxamina se describe en la patente de EE. UU. 4.085.225 y solicitud de patente 7,503,310. La actividad terapéutica de fluvoxamina ha sido descrita por Claassen et al. en Brit. J. Pharmacol. 1977, 60, 505; De Wilde et al. en J. Affective Disorders. 1982, 4, 249; y Benfield et al. Fármacos en 1986, 32, 313. La eficacia de la fluvoxamina se ha establecido para los pacientes ambulatorios obsesivo-compulsivos en doble ciego, los ensayos clínicos controlados con placebo. Sin embargo, la utilidad de la fluvoxamina para el cuidado a largo plazo que dura más de 10 semanas no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados. En ciertos casos, fluvoxamina se administra en forma de su sal de maleato bajo el nombre Luvox. Luvox es un sólido cristalino que se funde a 120 a 121,5 °C. El nombre químico de fluvoxamina es 5-metoxi-1-[4 (trifluorometil) fenil]-1-pentanona O- (2-aminoetil) oxima y la estructura se presenta a continuación.

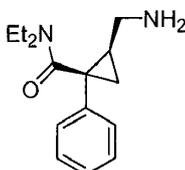


El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de fluvoxamina en la gestión aguda o crónica de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 75, 100, 125, o 150 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, tal vez aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg y aumentó hasta aproximadamente 50 mg o más dependiendo la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos. En los casos en que la dosis es mayor de 100 mg por día, puede ser necesario administrar en dos dosis separadas de la dosis total. Una dosis reducida puede ser necesario para los pacientes o pacientes de edad avanzada que sufren de condiciones en el hígado. Los niños de 8-17 años de edad deben recibir una dosis inicial de 25 mg. En ciertos casos, puede ser necesario dado una dosis menor que los varones de la misma edad las niñas.

Milnaciprán

Milnaciprán es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina que se utiliza para tratar la depresión. Milnaciprán también se conoce en la técnica como F2207, TN-912, dalcipran, midalcipran, y midalipran. El NE: 5-HT selectividad de milnacipran es 2: 1. Véase Moret et al. Neurofarmacología 1985, 24, 1211-1219y Palmier et al. EUR. J. Clin. Pharmacol. 1989, 3, 235-238. Muy significativamente, milnaciprán se ha utilizado como un antidepresivo en aproximadamente 400.000 pacientes, y se sabe que no es tóxico en los seres humanos. Milnaciprán fue bien tolerado y produce usualmente no más efectos adversos que el placebo en ensayos clínicos en dosis de 100 mg / día o 200 mg / día (Spencer y Wilde Fármacos 1998, 56, 405-427).

Milnaciprán tiene el nombre químico (N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclo-propanocarboxamide). Los procedimientos para la preparación de milnaciprán se proporcionan en la patente de EE. UU. N° 4.478.836. La actividad farmacológica de milnaciprán se divulga en Moret et al. en Neuropharmacology 1985, 24, 1211-1219. Información adicional acerca de milnacipran se puede encontrar en la Merck Index, 12^a edición, en la entrada 6281. La estructura de Milnacipran se presenta a continuación.



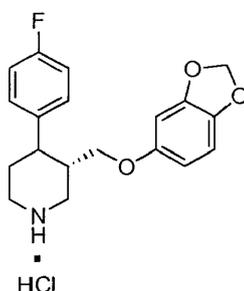
Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos tales como milnaciprán pueden exhibir el fenómeno de tautomería, isomería conformacional, isomería geométrica y / o isomería óptica. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, formas isoméricas ópticas y / o geométricas isoméricas de los NE 5-HT IRSN compuestos que tienen uno o más de las utilidades descritas en el presente documento, así como mezclas de estas diversas formas diferentes. Por ejemplo, como se desprende del diagrama estructural anterior, milnacipran es ópticamente activo. Se ha informado en la bibliografía que el enantiómero dextrogyral de milnacipran es aproximadamente dos veces más activo en la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina que la mezcla racémica, y que el enantiómero levogyral es mucho menos potente (véase, Spencer y Wilde, 1998, supra; Viazzo et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4519 a 4522; Deprez et al. EUR. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1998, 23, 166-171). En consecuencia, milnacipran se puede administrar en forma pura entantiomericamente (por ejemplo, el enantiómero puro dextrogyral) o como una mezcla de enantiómeros dextrogyral y levogyral, tal como una mezcla racémica. Salvo que se indique específicamente lo contrario, el término "milnacipran" tal como se utiliza aquí, se refiere a ambas formas enantioméricamente puras de milnacipran, así como a mezclas de enantiómeros de milnacipran. Los métodos para separar y aislar los enantiómeros dextrogyros y levogyros de milnacipran y otros compuestos INSRS de NE 5-HT son bien conocidos (véase Grard et al. Electrophoresis 2000, 21, 3028-3034).

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de milnacipran en la gestión aguda o crónica de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 110, 130, 150, o 170 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizás de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg y aumentó hasta aproximadamente 50 mg o más dependiendo la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Paroxetina

La paroxetina es un compuesto fenilpiperidina utilizado para tratar el trastorno de depresión mayor, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático. Las propiedades terapéuticas de paroxetina se atribuyen a la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina. La paroxetina se comercializa generalmente como la sal clorhidrato bajo el nombre PAXIL®. La paroxetina se informó en Las patente de EE. UU. N° 3.912.743 y 4.007.196, mientras que el perfil de actividad del medicamento se administra en Lassen et al. EUR. J. Pharmacol. 1978, 47, 351; Hassan et al. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1985, 19, 705; Laursen et al. Acta Psychiat. Scand. 1985, 71, 249; y Battagay et al. Neuropsychobiology 1985, 13, 31. Las formas de dosificación incluyen comprimidos de liberación inmediata, comprimidos de liberación prolongada, cápsulas y suspensiones. El principio activo de las formas comerciales ha sido clorhidrato de paroxetina y específicamente con respecto a los comprimidos y otras formas sólidas del ingrediente activo ha sido hemihidrato de clorhidrato de paroxetina como se describe en la patente de EE. UU. N° 4.721.723 y el documento EP 223403.

El clorhidrato de paroxetina es un polvo blanco que tiene el nombre químico (-) - trans 4R- (4'-fluorofenil) -3s - [(3'4'-metilendioxi-fenoxi) metil] piperidina. El clorhidrato de paroxetina funde a 120-138 °C, tiene un peso molecular de 374,8 g / mol, y tiene una solubilidad de 5,4 mg / ml en agua. La estructura del clorhidrato de paroxetina se presenta a continuación.



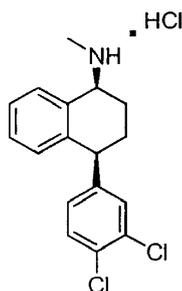
La patente de EE. UU. N° 5.874.447 describe sales de sulfonato de paroxetina, incluyendo paroxetina metano sulfonato también conocido como mesilato de paroxetina. Estas sales de sulfonato tienen propiedades ventajosas en comparación con las sales conocidas, incluyendo las sales de clorhidrato. Por ejemplo, las sales de sulfonato tienen alta solubilidad en agua y buena estabilidad térmica, que los hace útiles en la formación de una forma de dosificación de paroxetina comercial. La patente de EE. UU. N° 5.874.447 describe que los comprimidos se pueden preparar por cualquier método conocido incluyendo una técnica seca (compresión directa, granulación en seco) o una técnica de húmedo (granulación en húmedo).

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de paroxetina en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 15, 20, o 30 mg puede ser preferido dependiendo de la respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 4 mg a aproximadamente 8 mg y aumentó hasta aproximadamente 10 mg o más dependiendo-la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

Sertralina

La sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se comercializa como antidepresivo. Se divulga en la patente de EE. UU. N° 4.536.518. El efecto terapéutico de sertralina se atribuye a la inhibición de la absorción de CNS neuronal de la serotonina. Los estudios clínicos en humanos indican que sertralina bloquea la captación de serotonina en las plaquetas humanas. Adicionalmente, in vitro estudios indican que se trata de una muy pobre inhibidor de la captación de norepinefrina y dopamina neuronal. La sertralina es un naftalenamina que generalmente se comercializa como la sal de hidrocloreto bajo el nombre comercial ZOLOFT®.

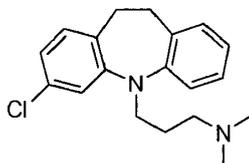
Clorhidrato de sertralina tiene la fórmula molecular $C_{17}H_{17}NCl_2 \cdot HCl$ y tiene el nombre químico (1S-cis) -4 (3,4-diclorofenil) 1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina. La preparación de la sertralina puede llevarse a cabo usando métodos preparatorios tales como los descritos en Welch, et al. Solicitud de Patente Europea 30,081y La patente de EE. UU. N° 4.536.518. La estructura química del clorhidrato de sertralina se presenta a continuación.



5 El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de sertralina en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad
 10 variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis,
 también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de
 dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.
 Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.
 Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 20 mg a aproximadamente
 100 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 30, 50, 70, o 80 mg pueden ser preferibles dependiendo de la
 respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, tal vez
 aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg y aumentó hasta aproximadamente 20 mg o más dependiendo-
 la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos
 casos. Información adicional para el clorhidrato de sertralina incluyendo información del producto, cantidades de
 dosis, y la administración se da en Physicians 'Desk Reference, 48^a Edición, 1994, pp. 2000-2003.

15 Clomipramina

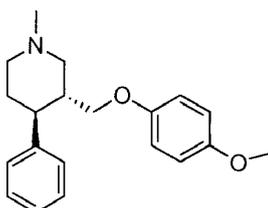
La clomipramina es un antidepresivo descrito en La patente de EE. UU. N° 3.467.650. En ciertos casos, la
 20 clomipramina puede administrarse en forma de una sal de hidrocioruro llamado Anafranil. La clomipramina tiene el
 nombre químico 3-cloro-10,11-dihidro-N, N-dimetil-5H-dibenzo [b, f] azepina-5-propanamina. La estructura de
 clomipramina se presenta a continuación.



25 El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de clomipramina en la gestión aguda o crónica de la enfermedad
 variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis,
 también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de
 dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg.
 30 Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.
 Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 25 mg a aproximadamente
 100 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria de 40, 60, o 80 mg puede ser preferido dependiendo de la
 respuesta del paciente. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizás de
 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg y aumentó hasta aproximadamente 20 mg o más dependiendo-la
 respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

35 Femoxetina

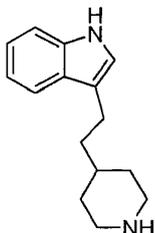
La femoxetina es un antidepresivo notificado en la patente de EE. UU. 3.912.743. El nombre químico de femoxetina
 40 es (3R-trans) 3 [4-Metoxifenoxi] metil] -1-metil-4-fenilpiperidina. En ciertos casos, femoxetina se pueden administrar
 en forma de una sal clorhidrato. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso
 corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones
 aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis
 diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg. La estructura química de femoxetina
 se presenta a continuación.



45

Indalpina (UPSTENE®)

La indalpina es inhibidor de la recaptación de serotonina que se puede utilizar para tratar la depresión. La indalpina se reveló en Patente de EE. UU. 4.064.255. La actividad farmacológica se discute en G. LeFur et al. Life Sci. 1978, 23, 1959 y R. Ashkenazi et al. Brit. J. Pharmacol. 1983, 79, 765 y 915. En ciertos casos, indalpina se pueden administrar como la sal de monoclóhidrato. La indalpina tiene el nombre químico de 3 [2 (4-piperidinil) etil] 1H-indol y tiene la estructura presentada a continuación.



La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

Alaproclato

El alaproclato es un inhibidor de la recaptación de serotonina que tiene el nombre químico de 2-(4-clorofenil) -1,1-dimetil-2 aminopropanoato. En ciertos casos, alaproclato se administra como una sal de hidrocóloruro. El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica en el tratamiento agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

Cericlamina

La cericlamina tiene el nombre químico (+/-) 3 (3,4 diclorofenil) -2-dimetilamino-2-metil-1-ol. La preparación de cericlamina se describe en EP 237 366, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1996, 1495 a 1498, Y Patente de EE. UU. 6,121,491. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

Ifofetina

La ifofofetina tiene el nombre químico (+/-) - bis [cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)] - sulfato de piperidina. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe estar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

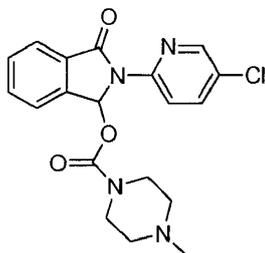
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adicionales contemplados para la presente invención incluyen buspirona, clovoxamine, cianodotiepina, dapoxetina, imipramina, litoxetina, lofepramina, nefazodona, norzimeldine, trazodona, venlafaxina, viqualine, y zimeldina.

Agente sedante:Eszopiclona

La eszopiclona (o (+) - zopiclona o (S) Zopiclona) es un potente fármaco útil para el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos convulsivos y trastornos que se ven afectados por la unión de agonistas a receptores benzodiazepínicos del sistema nervioso central o periférico. La administración de isoméricamente pura o sustancialmente isoméricamente pura (por ejemplo, 90 %, 95 %, o 99 % de pureza isomérica)

(+) - Zopiclona es generalmente preferida porque este isómero posee una potente actividad en el tratamiento de los trastornos del sueño, evitando efectos adversos, incluyendo pero no limitado a la somnolencia, efectos de los días próximos, como el cansancio por la mañana, falta de concentración y dolor de cabeza.

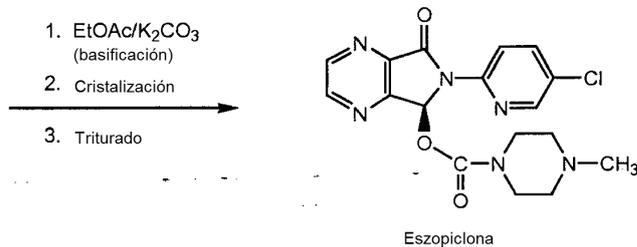
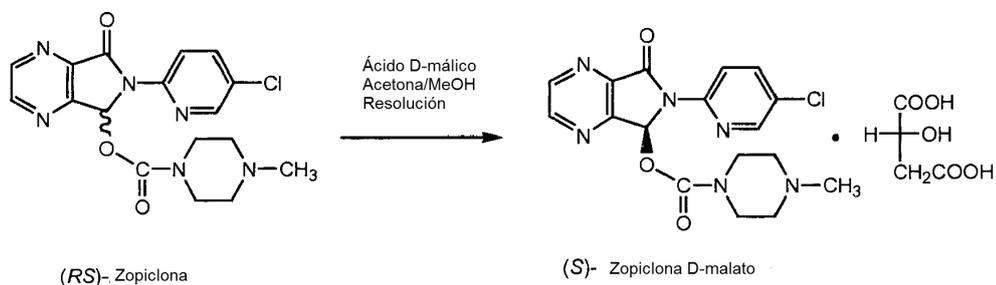
La eszopiclona es una ciclopirrolona que tiene el nombre químico (+) 6-(5-cloro-2-pyridinil)-5-(4-metil-piperazin-1-il) carboniloxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H pirrolo [3-4b] pirazin o (+) 6-(5-cloro-2-piridinil) -6,7-dihidro-7-oxo-5H-pirrolo [3,4b] pirazin-5-il 4-metilpiperazina -1-carboxilato. La estructura química ofzopiclone se muestra a continuación:



5 La eszopiclona es un isómero óptico, el (+) - isómero, del compuesto zopiclona, que se describe en las patentes de EE.UU. 6,319,926y 6,444,673, Y, en Goa y Heel, [Drugs, 32: 48-65 (1986)] Y en la Las patente de EE. UU. N° 3,862,149y 4,220,646. Este isómero, que en adelante se denomina eszopiclona incluye ópticamente pura y
10 sustancialmente ópticamente puro (por ejemplo, 90 %, 95 % o 99 % de pureza óptica) (+) - isómero zopiclona.

La zopiclona racémica se encuentra disponible comercialmente y se puede hacer usando diversos métodos, tales como los descritos en Las patente de EE. UU. N° 3.862.149 y 4.220.646. La eszopiclona se puede preparar a partir de zopiclona racémica utilizando métodos estándar, tales como cromatografía en fase quiral, resolución de una sal ópticamente activa, catálisis enzimática estereoselectiva por medio de un microorganismo apropiado o síntesis asimétrica. La patente de EE. UU. N° 6.319.926 divulga métodos para la fabricación de eszopiclona, incluyendo la resolución a partir de zopiclona racémica por medio de un ácido ópticamente activo, tales como ácido D (+) - O, O'-dibenzoiltartárico.

20 Otro método para la fabricación de eszopiclona (o (S) Zopiclona) es mediante la síntesis a partir de zopiclona racémica (o (RS) -zopiclona) Mediante la resolución química a través de la sal de D-malato como se muestra en el siguiente esquema de síntesis.



25 En la ruta sintética mostrada anteriormente, (RS) -zopiclona y ácido D-málico se disuelven en una mezcla de acetona y metanol para formar (S) -zopiclona D-malato y (R) -zopiclona D-malato. Las dos sales diastereoisómeras se resuelven in-situpor cristalización selectiva, filtración y enjuague para producir altamente (S) Enriquecido sal zopiclona en malato. En este proceso, la mayoría de (R) D-malato de zopiclona permanece en los licores madre. En
30 este método, el uso de una mezcla de acetona / metanol resultados del sistema de co-disolvente en una cristalización de la sal altamente diastereoselectiva, y preferentemente, la relación co-disolvente utilizado debe estar en el rango de aproximadamente 1,9 / 1 a 2,3 / 1 p / pacetona en metanol. Preferentemente, esta etapa del proceso también puede incluir el enfriamiento de la mezcla de reacción durante la etapa de aislamiento a una temperatura en el rango inclusivo de alrededor de 10 °C a 15 °C, y lavado o aclarado de la torta húmeda obtenida después de la
35 filtración con disolvente frío, tales metanol como frío.

La sal de D-malato de (S) -zopiclona resultante se convierte en la base libre de la eszopiclona ópticamente pura por tratamiento con carbonato de potasio acuoso y acetato de etilo, seguido de separación de fases y cristalización. En este proceso, una vez que se obtiene una solución de eszopiclona-base libre, enriquecimiento enantiomérico adicional (típicamente de 1 a 4 %) se puede lograr mediante cristalización a partir de acetato de etilo de bajo contenido de agua. El contenido de agua se puede controlar, por ejemplo, por destilación azeotrópica, y la incorporación de un control durante el proceso de contenido de agua en el proceso de cristalización puede mejorar aún más la solidez de la pureza enantiomérica. Preferentemente, el nivel de agua durante este paso es 2 % o menos, más preferentemente 1 % o menos, y lo más preferentemente 0,6 % o menos.

La base libre de eszopiclona ópticamente pura resultante puede luego molerse a un tamaño deseado para su uso como un ingrediente activo en una composición farmacéutica de acuerdo con o para uso en los métodos de la presente invención. Este proceso de dos etapas se representa en los diagramas de las Figuras 1 y 2.

La eszopiclona posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos del sueño como el insomnio. La eszopiclona también posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos del sueño evitando al mismo tiempo los efectos adversos habituales incluyendo, pero no limitado a, somnolencia, efectos próximos días cansancio en la mañana, incapacidad para concentrarse y dolor de cabeza, que están asociados con la administración de la mezcla racémica de zopiclona. La eszopiclona también posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos convulsivos como la epilepsia evitando al mismo tiempo los efectos adversos que están asociados con la administración de la mezcla racémica de zopiclona.

Adicionalmente, las composiciones que contienen eszopiclona ópticamente pura son útiles en el tratamiento de trastornos que se ven afectados por la unión de agonistas al sistema nervioso central y receptores benzodiazepínicos periféricos. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a un comportamiento agresivo, tensión muscular, trastornos del comportamiento, depresión, esquizofrenia y trastornos asociados con niveles anormales de hormonas en plasma como los trastornos endocrinos. Estas composiciones son útiles en el tratamiento de trastornos que se ven afectados por la unión de agonistas al sistema nervioso central y receptores benzodiazepínicos periféricos.

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de eszopiclona en el manejo agudo o crónico de la enfermedad variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. En general, los rangos de dosis diarias totales, para las condiciones aquí descritas, es de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 15 mg. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg. Más preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 5,0 mg. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, quizá alrededor de 0,5 mg a aproximadamente 3 mg y aumentó hasta aproximadamente 5 mg o mayor dependiendo de la respuesta global del paciente. Se recomienda además que los niños y los pacientes mayores de 65 años, y aquellos con función renal o hepática, reciban inicialmente dosis bajas, y que se valoren basándose en la respuesta global y nivel de sangre. Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos.

En el caso en que se emplee una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado para su uso es de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 15,0 mg con, en el caso habitual, las dosis más bajas que sirve insomnio más común, y las dosis más altas, presentado en la dosificación dividida, reservada para el control de trastornos psiquiátricos. Preferentemente, un intervalo de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg se administra como una administración una vez al día o en dosis divididas si es necesario; más preferentemente, se da un rango de dosis de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 5 mg, ya sea como una administración una vez al día o en dosis divididas si es necesario. Los pacientes pueden ser hacia arriba ajustó la dosis desde abajo para dentro de este rango de dosis para un control satisfactorio de los síntomas, según proceda.

El perfil farmacológico de los agentes hipnótico-sedantes de la clase de las benzodiazepinas ha sido bastante bien establecido (Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, séptima edición, Cap. 17, 340-351, (1985), MacMillan Publishing Co., NY.) Y se ha ampliado a los agentes no benzodiazepínicos de la clase (ciclopirona Bardone, MC et al., Resumen N ° 2319, séptimo. Int. Congr. Pharm. Paris, July, 1978, Pergamon Press, London; Julou, L. et al, Farmacología, Bioquímica y Comportamiento., 23: 653-659 (1985)). Por consiguiente, una variedad de modelos experimentales, que están bastante bien caracterizados (Julou, L. et al., *ibid*, 1985) se puede utilizar para caracterizar las diversas actividades ofzopiclone, su anticonvulsivante, miorelajante, anti-agresiva, y las actividades de sedantes-hipnóticos. En un examen de cada elemento del perfil farmacológico, la actividad de una composición que comprende zopiclona farmacéutica se puede comparar y contrastar con dichos estándares farmacológicos como nitacepam y diacepam, dos agentes de benzodiazepina, en una variedad de modelos animales. La dosis (mg / kg) de cada agente que es capaz de inhibir en un 50 % (el ID₅₀ o ED₅₀) Una respuesta inducida en roedores, por ejemplo, proporciona la base para la comparación. Por lo tanto, pentilentetrazol-convulsiones, convulsiones inducidas picrotoxina y convulsiones inducidas eléctricamente se pueden utilizar para demostrar la actividad anticonvulsiva de la zopiclona (Haefely, W., agentes psicotrópicos, eds. Hofmeister, F. y Stille, G., Springer Verlag, Berlin, Parte 11, 12-262, (1981)). Además, en la rata, en la amígdala encendió modelo de la

epilepsia, la estimulación eléctrica diaria de la amígdala induce un aumento progresivo de la duración de posdescarga epiléptico, con el aumento de síntomas de comportamiento epiléptico, produciendo en unas dos semanas una crisis convulsiva generalizada. Presumiblemente, estímulos previamente ineficaces han sensibilizado vías neuronales, y se ha sugerido que un mecanismo similar puede existir para la inducción de un estado de ansiedad en el hombre después de tensiones repetidas.

Modelos similares están disponibles para la determinación de la miorelajante, anti-agresiva, y sedante hipnótico actividades de composiciones farmacéuticas que comprenden zopiclona y sus enantiómeros ópticamente puros tanto en ratones y ratas. (Para revisión Véase Julou, L. et al., Ibid, 1985.)

La toxicidad aguda de una composición que comprende zopiclona o eszopiclona farmacéutica se puede determinar en estudios donde se administran a ratas dosis progresivamente más altas (mg / kg) ofPharmaceutical composición. Esa dosis letal que, cuando se administra por vía oral, causa la muerte de 50 % de los animales de ensayo, se reporta como la LD₅₀.

Los efectos de una composición farmacéutica en Psicomotor comportamiento se pueden determinar midiendo diez parámetros (reflejos pabellón auricular, la actividad espontánea, tamaño palpebral, respuesta de sobresalto, toque la respuesta, la reactividad; colocación, reflejo de enderezamiento, la exploración y ataxia). Cada parámetro puntúa 2 puntos por la normalidad para un total de 20 puntos x 3 ratones = 60 puntos posibles. Las puntuaciones por debajo de 40 (<40) denotan depresión conductual. Las puntuaciones se determinaron antes y después de la administración de la dosis de la muestra de ensayo. Véase Irwin, S., Psychopharmacologia, 13: 222-257 (1968).

AGENTES DE REFERENCIA (DE₁₀₀, mg / kg)

clordiazepóxido	100
clorpromazina	25
clozapina	25
diazepam	50
glutetimida	300
haloperidol	10
meprobamato	300
pentobarbital	100
fenobarbital	150
reserpina	50
tioridazina	50

Terapia de combinación

La presente invención se refiere a la terapia de combinación. Este tipo de terapia es ventajoso porque la administración conjunta de ingredientes activos logra un efecto terapéutico que es mayor que el efecto terapéutico conseguido por la administración de solo un único agente terapéutico. En una realización, la coadministración de dos o más agentes terapéuticos logra un efecto sinérgico, es decir, un efecto terapéutico que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los componentes individuales de la combinación. En otra realización, la coadministración de dos o más agentes terapéuticos logra un efecto de aumento.

Los ingredientes activos que comprenden una terapia de combinación se pueden administrar juntos a través de una forma de dosificación única o por administración separada de cada agente activo. En ciertas realizaciones, el primer y segundo agentes terapéuticos se administran en una sola forma de dosificación. Los agentes se pueden formular en un único comprimido, píldora, cápsula o solución para administración parenteral y similares.

Alternativamente, el primer agente terapéutico y los segundos agentes terapéuticos pueden administrarse como composiciones separadas, por ejemplo, como comprimidos o soluciones separadas. El primer agente activo se puede administrar al mismo tiempo que el segundo agente activo o el primer agente activo se puede administrar intermitentemente con el segundo agente activo. La longitud de tiempo entre la administración de la primera y segundo agente terapéutico se puede ajustar para lograr el efecto terapéutico deseado. En ciertos casos, el segundo agente terapéutico se puede administrar solo unos pocos minutos (por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 30, o 60 min) después de la administración del primer agente terapéutico. Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede administrar varias horas (por ejemplo, 2, 4, 6, 10, 12, 24, o 36 hr) después de la administración del primer agente terapéutico. En ciertas realizaciones, puede ser ventajoso administrar más de una dosificación del segundo agente terapéutico entre administraciones del primer agente terapéutico. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico se puede administrar a las 2 horas y luego de nuevo a las 10 horas tras la administración del primer agente terapéutico.

Alternativamente, puede ser ventajoso administrar más de una dosificación del primer agente terapéutico entre administraciones del segundo agente terapéutico. Es importante destacar que, se prefiere que los efectos terapéuticos de cada ingrediente activo se superponen por lo menos una parte de la duración de cada agente terapéutico de forma que el efecto terapéutico global de la terapia de combinación es atribuible en parte a los efectos combinados o sinérgicos de la terapia de combinación.

La dosificación de los agentes activos será generalmente depende de un número de factores, incluyendo características farmacodinámicas de cada agente de la combinación, modo y vía de administración del agente activo (s), la salud del paciente que está siendo tratado, el grado de tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia concurrente, si lo hubiere, y la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, los intervalos de dosificación de los agentes activos a menudo van desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 250 mg / kg de peso corporal por día. Por ejemplo, para un adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg / kg de peso corporal se prefiere típicamente. Sin embargo, cierta variabilidad en este intervalo de dosificación general puede ser requerida dependiendo de la edad y el peso del sujeto a tratar, la ruta de administración pretendida, el agente particular que se administra y similares. Dado que dos o más agentes activos diferentes se utilizan juntos en una terapia de combinación, la potencia de cada agente y los efectos interactivos logrados usándolos juntos deben ser considerados. Es importante destacar que la determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un mamífero particular está también dentro de la capacidad de alguien de experiencia ordinaria en la técnica que tengan el beneficio de la presente descripción.

En ciertas realizaciones, puede ser ventajoso para la combinación farmacéutica tener una cantidad relativamente grande del primer componente en comparación con el segundo componente. En ciertos casos, la relación del primer agente activo a segundo agente activo es de 30: 1, 20: 1, 15: 1, 10: 1, 9: 1, 8: 1, 7: 1, 6: 1, o 5: 1. En ciertas realizaciones, puede ser preferible tener una distribución más equitativa de los agentes farmacéuticos. En ciertos casos, la relación del primer agente activo con el segundo agente activo es 4: 1, 3: 1, 2: 1, 1: 1, 1: 2, 1: 3, o 1: 4. En ciertas realizaciones, puede ser ventajoso para la combinación farmacéutica tener una cantidad relativamente grande del segundo componente en comparación con el primer componente. En ciertos casos, la relación del segundo agente activo al primer agente activo es de 30: 1, 20: 1, 15: 1, 10: 1, 9: 1, 8: 1, 7: 1, 6: 1, o 5: 1. Es importante destacar que una composición que comprende cualquiera de las combinaciones de primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico anteriormente identificados se puede administrar en dosis divididas 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más veces al día o en una forma que proporcionará una tasa de liberación eficaz para lograr los resultados deseados. En una realización preferida, la forma de dosificación contiene tanto el primer y segundo agentes activos. En una realización más preferida, la forma de dosificación solo tiene que ser administrada una vez al día y la forma de dosificación contiene tanto el primer y segundo agentes activos.

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de 0,1 mg a 5 g del primer agente terapéutico y 0,1 mg a 5 g del segundo agente terapéutico, ambos de los cuales están compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las dosis unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg del primer agente terapéutico y 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg del segundo agente terapéutico. En una realización preferida, la dosis comprende 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg, etcétera, hasta 1500 mg del primer agente terapéutico. En una realización preferida, la dosis comprende 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg, etcétera, hasta 1500 mg del segundo agente terapéutico.

Las relaciones óptimas del primer y segundo agente terapéutico se pueden determinar mediante ensayos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, la prueba de fenil-p-benzoquinona puede ser utilizado para establecer la eficacia analgésica. El ensayo de retorcimiento fenil-p-benzoquinona inducida en ratones (H. Blumberg et al., 1965, Proc. Soc. Exp. Med. 118: 763-766) Y modificaciones conocidas de la misma es un procedimiento estándar que puede utilizarse para detectar y comparar la actividad analgésica de diferentes clases de fármacos analgésicos con una buena correlación con la actividad analgésica humana. Los datos para el ratón, como se presenta en un isoblograma, pueden ser traducidos a otras especies donde la dosis analgésica eficaz por vía oral de los compuestos individuales se conocen o se pueden estimar. El método consiste en la lectura del porcentaje de la dosis DE₅₀ para cada relación de dosis en la curva de análisis de regresión del mejor ajuste del isoblograma de ratón, multiplicando cada componente por su dosis eficaz de especie y, después, formando la relación de la cantidad de inhibidor de la COX-2 y el analgésico opiode. Esta correlación básica para las propiedades analgésicas posibilita la estimación del intervalo de la eficacia humana (EW Pelikan, 1959, The Pharmacologist 1:73). Así, la aplicación de un modelo de sustitución de dosis equieficaces y un análisis de regresión curvilínea utilizando todos los datos para los compuestos individuales y se pueden usar varias relaciones de dosis para las combinaciones para establecer la existencia de una actividad analgésica inesperadamente potenciada de las combinaciones de agentes activos, es decir, el la actividad resultante es mayor que la actividad esperada de la suma de las actividades de los componentes individuales.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (La dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL₅₀/ DE₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben índices terapéuticos grandes. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración de plasma circulante que incluye la CI₅₀ (Es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición media máxima de producción RT a partir de células infectadas en comparación con el control sin tratar como se determina en cultivo celular. Dicha información puede utilizarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Sinergia y de aumento

El término "sinérgico" se refiere a una combinación que es más eficaz que los efectos aditivos de cualquiera de dos o más agentes individuales. Un efecto sinérgico permite el tratamiento eficaz de una enfermedad usando cantidades más bajas (dosis) de cualquiera de terapia individual. Las dosis más bajas dan como resultado menor toxicidad y sin reducción de la eficacia. Además, un efecto sinérgico puede resultar en una eficacia mejorada, por ejemplo, mejora de la actividad antiviral. Finalmente, la sinergia puede resultar en una evitación o reducción de la enfermedad mejorada en comparación con cualquier terapia única.

La terapia de combinación puede permitir el uso de dosis más bajas de la primera terapéutico o el segundo agente terapéutico (referido como "aparente de una vía sinergia" en el presente documento), o menor dosis F tanto agentes terapéuticos (en lo sucesivo "de dos vías sinergia" en el presente documento) que se requeriría normalmente cuando cualquiera de los fármacos se usa solo.

En ciertas realizaciones, el sinergismo exhibido entre el segundo agente terapéutico y el primer agente terapéutico es tal que la dosificación del primer agente terapéutico sería sub-terapéutica si se administra sin la dosificación del segundo agente terapéutico. Alternativamente, el sinergismo exhibido entre el segundo agente terapéutico y el primer agente terapéutico es tal que la dosificación del segundo agente terapéutico sería sub-terapéutica si se administra sin la dosificación del primer agente terapéutico.

Los términos "aumento" o "aumentar" se refieren a la combinación en donde uno de los compuestos aumenta o mejora los efectos terapéuticos de otro compuesto o compuestos administrados a un paciente. En algunos casos, el aumento puede resultar en la mejora de la eficacia, la tolerabilidad, o seguridad, o cualquier combinación de los mismos, de una terapia en particular.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico junto con una dosis de un segundo agente terapéutico eficaz para aumentar el efecto terapéutico del primer agente terapéutico. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos de aumentar el efecto terapéutico en un paciente de un primer agente terapéutico mediante la administración del segundo agente terapéutico al paciente. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico junto con una dosis de un primer agente terapéutico eficaz para aumentar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos de aumentar el efecto terapéutico en un paciente de un segundo agente terapéutico mediante la administración del primer agente terapéutico para el paciente.

En ciertas realizaciones preferidas, la invención está dirigida, en parte, a combinaciones sinérgicas del primer agente terapéutico en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico junto con un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones se logra un efecto terapéutico que es al menos aproximadamente 2 (o al menos aproximadamente 4, 6, 8, o 10) veces mayor que el obtenido con la dosis del primer agente terapéutico solo. En ciertas realizaciones, la combinación sinérgica proporciona un efecto terapéutico que es de hasta aproximadamente 20, 30 o 40 veces mayor que la obtenida con la primera dosis de agente terapéutico solo. En tales realizaciones, las combinaciones sinérgicas muestran lo que se denomina en este documento como un "aparente de una vía sinergia", lo que significa que la dosis de agente terapéutico segunda potencia sinérgicamente el efecto del primer agente terapéutico, pero la dosis de primer agente terapéutico no lo hace parecen potenciar significativamente el efecto del segundo agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, la combinación de agentes activos exhiben sinergismo bidireccional, lo que significa que el segundo agente terapéutico potencia el efecto del primer agente terapéutico, y el primer agente terapéutico potencia

5 el efecto del segundo agente terapéutico. Por lo tanto, otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones de un segundo agente terapéutico y un primer agente terapéutico, donde la dosis de cada fármaco se reduce debido al sinergismo entre los fármacos, y el efecto terapéutico derivado de la combinación de fármacos en dosis reducida se mejorada. El sinergismo bidireccional no siempre es fácilmente evidente en dosificaciones reales debido a la relación de potencia del primer agente terapéutico al segundo agente terapéutico. Por ejemplo, de dos vías sinergismo puede ser difícil de detectar cuando un agente terapéutico muestra mucho mayor potencia terapéutica en relación con el otro agente terapéutico.

10 Los efectos sinérgicos de la terapia de combinación pueden evaluarse mediante ensayos de la actividad biológica. Por ejemplo, los agentes terapéuticos se pueden mezclar en relaciones molares diseñadas para dar efectos terapéuticos aproximadamente equipotentes basándose en las CE_{90} valores. Entonces, tres relaciones molares diferentes se utilizan para cada combinación para permitir variabilidad en las estimaciones de potencia relativa. Estas relaciones molares se mantuvieron a lo largo de la serie de dilución. Las monoterapias correspondientes también son evaluadas en paralelo a los tratamientos de combinación usando el formato de ensayo primario estándar. Una comparación del efecto terapéutico del tratamiento de combinación para el efecto terapéutico de la monoterapia da una medida del efecto sinérgico. Más detalles sobre el diseño de los análisis de combinación se pueden encontrar en SER Korba (1996) Antiviral Res. 29:49. Análisis de sinergismo, aditividad, o antagonismo puede determinarse por análisis de los datos mencionados en lo que antecede utilizando el programa de Calcsyn™ (Biosoft, Inc.). Este programa evalúa las interacciones entre medicamentos mediante el uso del procedimiento ampliamente aceptado de Chou y Talalay combinado con una evaluación estadísticamente utilizando el paquete estadístico de Monte Carlo. Los datos se muestran en varios formatos diferentes, incluyendo la mediana-efecto y dosis-efectos parcelas, isobologramas, y el índice de combinación [IC] parcelas con desviaciones estándar. Para este último análisis, un CI superior a 1,0 indica antagonismo y un CI inferior a 1,0 indica sinergismo.

25 Las composiciones de la invención presentan la oportunidad para obtener alivio de los casos moderados a graves de la enfermedad. Debido a los efectos aditivos sinérgico y / o proporcionada por la combinación de la invención de la primera y segundo agente terapéutico, puede ser posible usar dosificaciones reducidas de cada uno de agente terapéutico. Mediante el uso de cantidades menores de otros o ambos fármacos, los efectos secundarios asociados con cada uno se pueden reducir en número y grado. Además, la combinación de la invención evita efectos secundarios a los cuales algunos pacientes son particularmente sensibles.

Composición y métodos de la invención

35 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de la recaptación de serotonina.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal de una cualquiera de ellas.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, en donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un

inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato farmacéuticamente, polimorfo, o cocrystal de una cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal de una cualquiera de ellas.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anteriormente mencionada, en donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha anomalía del sueño es la dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer dormido o despertarse demasiado temprano.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo farmacéuticamente, o cocrystal de los mismos, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato,

clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho insomnio es el insomnio transitorio.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio a corto plazo.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho insomnio es el insomnio crónico.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo farmacéuticamente, o cocrystal de los mismos, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina, o un solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha depresión es un trastorno de depresión mayor.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicha depresión es un trastorno de depresión mayor.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la terapia antidepresiva en un paciente, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para provocar un efecto ahorrador de la dosis en un paciente sometido a una terapia con antidepresivos, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento con antidepresivos, que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde la eszopiclona se administra crónicamente o a largo plazo.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar la tolerabilidad de una terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde el antidepresivo es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde dicho el antidepresivo es desipramina, maprotilina, lofepramina, reboxetina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, (S,S) hidroxibupropion o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde el antidepresivo es bupropion, venlafaxina o desmetilvenlafaxina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde la desmetilvenlafaxina es desmetilvenlafaxina racémica, (+)-desmetilvenlafaxina o (-)-desmetilvenlafaxina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un antidepresivo, donde el antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, incluyendo, sin limitaciones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y el agente sedante es eszopiclona. En otras

realizaciones, el antidepresivo es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellas.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica mencionada en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma y clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que consiste esencialmente en un agente sedante, un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo armacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica mencionada en lo que antecede, donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica mencionada en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que consiste esencialmente en un agente sedante, un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo armacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que consiste esencialmente en un agente sedante, un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo armacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que consiste esencialmente en eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal de la misma; y una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal de la misma; y una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropión o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un vehículo farmacéuticamente

aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre una anomalía de sueño, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal de la misma; y una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropión o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los procedimientos mencionados en lo que antecede, donde dicho trastorno del sueño es la dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer dormido o despertarse demasiado temprano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclon o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropión o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente

eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre insomnio, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropión o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de ellos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente

5 eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropión o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la terapia antidepresiva en un paciente, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la terapia antidepresiva en un paciente, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para provocar un efecto ahorrador de la dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para provocar un efecto ahorrador de la dosis en un paciente sometido a una terapia con antidepresivos, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la recaída de la depresión en un paciente que está recibiendo tratamiento con antidepresivos, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, que está recibiendo tratamiento con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento con antidepresivos, que comprende administrar al paciente que lo necesite que está recibiendo tratamiento con antidepresivos una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método mencionado en lo que antecede, donde la eszopiclona se administra crónicamente o a largo plazo.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar la eficacia de la terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar la tolerabilidad de una terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar la tolerabilidad de la terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo

necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para mejorar la tolerabilidad de una terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, que comprende administrar al paciente que lo necesite, sometido a una terapia con antidepresivos, cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere los procedimientos mencionados en lo que antecede, donde el antidepresivo es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los procedimientos mencionados en lo que antecede, donde dicho el antidepresivo es desipramina, maprotilina, lofepramina, reboxetina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, (S,S) hidroxibupropion o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, en e que dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos

un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha anomalía del sueño es la dificultad para conciliar el sueño, la dificultad para permanecer dormido o despertar demasiado pronto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del insomnio.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

65 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio transitorio.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio a corto plazo.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio crónico.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es fluoxetina, paroxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.
- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; y dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de ellos; como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.
- 15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.
- 20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de la depresión.
- 25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, o paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.
- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.
- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha fluoxetina es clorhidrato de fluoxetina o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicha depresión es un trastorno de depresión mayor.
- 50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio transitorio.
- 55 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio a corto plazo.
- 60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho insomnio es insomnio crónico.
- 65 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia con antidepresivos; donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia con antidepresivos; donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para provocar un efecto ahorrador de la dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo; donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para provocar un efecto ahorrador de la dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo; donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento con antidepresivos; donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde la eszopiclona se administra crónicamente o a largo plazo.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para mejorar la eficacia de una terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para mejorar la tolerabilidad de una terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, donde dicho agente sedante es eszopiclona, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde el antidepresivo es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina, ifoxetina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde dicho el antidepresivo es desipramina, maprotilina, lofepramina, reboxetina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, (S,S) hidroxibupropion o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde el antidepresivo es bupropion, venlafaxina o desmetilvenlafaxina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

50 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los usos mencionados en lo que antecede, donde la desmetilvenlafaxina es desmetilvenlafaxina racémica, (+)-desmetilvenlafaxina o (-)-desmetilvenlafaxina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

Formas de dosificación para terapia de combinación de liberación inmediata/sostenida

55 La terapia de combinación se puede formular en una forma de dosificación de liberación inmediata o en una forma de dosificación de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación inmediata del primero y el segundo agentes terapéuticos. Una forma de dosificación de liberación inmediata se puede formular como un comprimido o una multipartícula que puede encapsularse. Se pueden usar otras formas de dosificación de liberación inmediata conocidas en la técnica. En ciertas realizaciones, la combinación de agentes terapéuticos se puede formular para proporcionar un aumento de la duración (liberación sostenida) de la acción terapéutica. Estas formulaciones, a dosificaciones diarias comparables de fármaco de liberación inmediata convencional, a menudo se asocian con una menor incidencia o gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos; y también se pueden administrar a una dosis diaria menor que la medicación oral convencional al tiempo que se mantiene la actividad terapéutica.

65 En ciertas realizaciones, la terapia de combinación puede formularse para liberar los agentes terapéuticos al mismo tiempo o en momentos distintos. En ciertas realizaciones, el primero y segundo agentes terapéuticos se administran

a través de una forma de dosificación sólida oral que incluye un vehículo de liberación sostenida que produce la liberación sostenida del primer agente terapéutico, o del primer agente terapéutico y del segundo agente terapéutico cuando la forma de dosificación entra en contacto con el fluido gastrointestinal. La forma de dosificación de liberación sostenida puede comprender una pluralidad de sustratos que incluyen los fármacos. Los sustratos pueden comprender esferoides en matriz o pueden comprender esferas inertes farmacéuticamente aceptables que se recubren con los fármacos. Las esferas recubiertas se recubren, preferiblemente, con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende el vehículo de liberación sostenida. El esferoide en matriz puede incluir el vehículo de liberación sostenida en la propia matriz; o la matriz puede comprender una matriz de liberación normal que contiene los fármacos, teniendo la matriz un recubrimiento aplicado sobre la misma que comprende el vehículo de liberación sostenida. En otras realizaciones, la forma de dosificación sólida oral comprende un núcleo de comprimido que contiene los fármacos dentro de una matriz de liberación normal, estando el núcleo del comprimido recubierto con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende el vehículo de liberación sostenida. En otras realizaciones, el comprimido contiene los fármacos dentro de una matriz de liberación sostenida que comprende el vehículo de liberación sostenida. En realizaciones adicionales, el comprimido contiene el primer agente terapéutico dentro de una matriz de liberación sostenida y el segundo agente terapéutico recubierto en el comprimido como una capa de liberación inmediata.

La expresión "liberación sostenida" se define para los fines de la presente invención como la liberación del agente terapéutico a partir de la formulación a una velocidad tal que se mantienen las concentraciones (niveles) en sangre (por ejemplo, en plasma) dentro del intervalo terapéutico (por encima de la concentración analgésica mínima eficaz o "MEAC") pero por debajo de niveles tóxicos durante un período de tiempo de aproximadamente 12 horas o más.

Los primeros y segundos agentes terapéuticos pueden formularse como una formulación oral de liberación controlada o sostenida en cualquier comprimido, comprimido recubierto o formulación multiparticulada adecuados conocidos por los expertos en la técnica. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir opcionalmente un vehículo de liberación sostenida que se incorpora en una matriz junto con los agentes activos, o que se aplica como un recubrimiento de liberación sostenida.

La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir el primer agente terapéutico en forma de liberación sostenida y el segundo agente terapéutico en forma de liberación sostenida o en forma de liberación inmediata. El primer agente terapéutico se puede incorporar en la matriz de liberación sostenida junto con el segundo agente terapéutico; incorporarse en el recubrimiento de liberación sostenida; incorporarse como una capa de liberación sostenida separada o una capa de liberación inmediata; o se puede incorporar como un polvo, granulación, etcétera, en una cápsula de gelatina con los sustratos de la presente invención. Como alternativa, la forma de dosificación de liberación sostenida puede tener el primer agente terapéutico en la forma de liberación sostenida y el segundo agente terapéutico en la forma de liberación sostenida o en la forma de liberación inmediata.

Una forma de dosificación oral de acuerdo con la invención puede proporcionarse como, por ejemplo, gránulos, esferoides, esferas, pastillas (en lo sucesivo referidos colectivamente como "multiparticulados") y / o partículas. Una cantidad de los multiparticulados que es eficaz para proporcionar la dosis deseada de los agentes terapéuticos en el tiempo se puede colocar en una cápsula o puede incorporarse en cualquier otra forma sólida oral adecuada. En una de ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende dichas partículas que contienen o comprenden el ingrediente activo, donde las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm.

En ciertas realizaciones, las partículas comprenden matrices de liberación normal que contienen el primer agente terapéutico con el segundo agente terapéutico. Estas partículas se recubren después con el vehículo de liberación sostenida en realizaciones donde se libera el primer agente terapéutico de inmediato, el primer agente terapéutico se puede incluir en partículas de la matriz de liberación normal separadas, o se puede coadministrar en una composición de liberación inmediata diferente que está envuelto dentro de una cápsula de gelatina o se administra por separado. En otras realizaciones, las partículas comprenden esferas inertes que están recubiertas con el segundo agente terapéutico con los primeros agentes terapéuticos. A continuación se aplica un recubrimiento que comprende el vehículo de liberación sostenida sobre las esferas como un abrigo.

Las partículas se recubren con una película, preferiblemente, con un material que permite la liberación de los agentes activos a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento de película se elige a fin de lograr, en combinación con las otras propiedades establecidas, una velocidad de liberación *in vitro* deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deben ser capaces de producir una película fuerte y continua que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, que sea no tóxica, inerte y exenta de pegajosidad.

Recubrimientos

Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización se

proporcionan recubrimientos para permitir la liberación dependiente del pH o independiente del pH, por ejemplo, cuando se expone al fluido gastrointestinal. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el primer agente activo, el segundo agente activo o en las áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción que es capaz de proporcionar al menos aproximadamente doce horas y preferentemente hasta veinticuatro horas de beneficio terapéutico a un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de cambios de pH en el fluido ambiental, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una porción de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado. En ciertas realizaciones, el primer agente terapéutico se libera en un área del tracto GI y el segundo agente terapéutico se libera en una segunda área del tracto GI. En ciertas realizaciones, el primero y el segundo agente terapéutico se liberan en cantidades casi iguales en el mismo lugar en el tracto GI.

Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones también pueden también conferir un efecto de acción repetida, con lo cual el fármaco sin protección se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más adelante en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes del pH se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zeína, y similares. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación donde el primer agente terapéutico se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago mientras que el segundo agente terapéutico está protegido por el recubrimiento entérico y se libera más adelante en el tracto GI. Como alternativa, un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación donde el segundo agente terapéutico se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago mientras que el primer agente terapéutico está protegido por el recubrimiento entérico y se libera más adelante en el tracto GI.

En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ejemplo, esfera del núcleo de comprimido, partícula de matriz) que contiene el primer agente terapéutico (con o sin el segundo agente terapéutico) está recubierto con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución orgánica o acuosa o dispersión. El recubrimiento se puede aplicar para obtener una ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 % del sustrato a fin de obtener un perfil de liberación sostenida deseada. Como alternativa, la invención se refiere a casos donde el sustrato (por ejemplo, la esfera del núcleo del comprimido, la partícula de matriz) que contiene el segundo agente terapéutico (con o sin el primer agente terapéutico) está recubierto con un material hidrófobo. Tales formulaciones se describen en, por ejemplo, con detalle, las patentes de EE. UU. N° 5. 273. 760y 5. 286. 493. Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen las patentes de EE. UU. N° 5. 324. 351; 5. 356. 467. y 5. 472. 712.

Polímeros de alquilcelulosa

Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para el recubrimiento de las formulaciones de acuerdo con la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque el experto apreciará que otros polímeros de celulosa y / o de alquilcelulosa pueden emplearse fácilmente, solos o en cualquier combinación, como la totalidad o parte de un recubrimiento hidrófobo.

Una dispersión acuosa disponible comercialmente de etilcelulosa es Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, PA., EE. UU.). Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y después emulsionando la misma en agua en presencia de un tensioactivo y un estabilizador. Después de la homogeneización para generar gotitas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolátex. El plastificante no se incorpora en el pseudolátex durante la fase de fabricación. Por lo tanto, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de su uso.

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, PA., EE. UU.). Este producto se prepara incorporando un plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Una usión en caliente de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) y estabilizador (ácido oleico) se prepara como una mezcla homogénea, que a continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre sustratos.

Polímeros acrílicos

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, entre otros, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli (metacrilato

de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli (metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli (anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y son copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario. Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar en un recubrimiento dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tengan propiedades físicas diferentes, tales como diferentes relaciones molares de los grupos amonio cuaternario con los ésteres (met) acrílicos neutros.

Ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocida como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit® de Rohm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a aproximadamente un pH < 5,7 y es soluble a aproximadamente un pH > 6. Eudragit® S no se hincha a aproximadamente un pH < 6,5 y es soluble a aproximadamente un pH > 7. Eudragit® RL y Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, sin embargo, las formas de dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar entre los grupos amonio y los restantes ésteres acrílicos (met) neutros 1:20 en el Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit®RL / RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados a partir de ellas son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones Eudragit® RL / RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Formulaciones de liberación sostenida deseables pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante derivado de 100 % Eudragit® RL, 50 % Eudragit® RL y Eudragit® RS 50 %, y 10 % Eudragit® RL: Eudragit® RS 90 %. Por supuesto, un experto en la técnica reconocerá que también pueden usarse otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

En realizaciones de la presente invención donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa del material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, dado que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contiene recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ejemplo, más a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de película. La concentración del plastificante, sin embargo, solo se puede determinar correctamente después de una experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento y el método de aplicación.

Ejemplos de plastificantes adecuados para etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, entre otros, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Además, se ha encontrado que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesamiento, y actúa como un agente de pulido.

Procesos para la preparación de esferas recubiertas

5 Cuando se utiliza la dispersión acuosa de material hidrófobo para recubrir esferas farmacéuticas inertes tales como esferas nu pariel 18/20, una pluralidad de las esferas sólidas de liberación controlada estabilizadas resultantes se pueden introducir después en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz cuando se ingieren y entran en contacto con un fluido ambiental, por ejemplo, un fluido gástrico o medios de disolución.

10 Las formulaciones de esferas de liberación controlada estabilizadas de la presente invención liberan lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a los fluidos gástricos, y después a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de recubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrófobo, alterando la manera en que se añade el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etc. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o disminuyendo el espesor del recubrimiento retardante.

15 Se preparan esferoides o esferas recubiertas con un agente terapéuticamente activo, por ejemplo, disolviendo el agente terapéuticamente activo en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, esferas nu pariel 18/20, usando un inserto Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de recubrir las esferas para ayudar a la unión de los agentes activos a las esferas y / o para colorear la solución, etc. Por ejemplo, un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc, con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.) se puede añadir a la solución y mezclarse la solución (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de la misma sobre las esferas. El sustrato recubierto resultante, en este ejemplo esferas, se puede después recubrir opcionalmente con un agente de barrera, para separar el agente terapéuticamente activo del recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede usarse cualquier formador de película conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no afecte la velocidad de disolución del producto final.

20 Después se pueden recubrir las esferas con una dispersión acuosa del material hidrófobo. La dispersión acuosa de material hidrófobo incluye preferentemente además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas preformuladas de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease®, no es necesario añadir por separado un plastificante. Alternativamente, se pueden usar dispersiones acuosas preformuladas de polímeros acrílicos tales como Eudragit®.

25 Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del formador de película, plastificante y sistema de disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar elegancia y distinción al producto. El color puede ser añadido a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar, o además de, la dispersión acuosa de material hidrófobo. Por ejemplo, se puede añadir color a Aquacoat® mediante el uso de dispersiones de color a base de alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de titanio, mediante la adición de color con cizallamiento a la solución de polímero soluble en agua y después usando un bajo cizallamiento para el Aquacoat® plastificado. Alternativamente, se puede utilizar cualquier método adecuado de proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos, puede, sin embargo, aumentar el efecto de retardo del recubrimiento.

30 La dispersión acuosa plastificada de material hidrófobo se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el agente terapéuticamente activo mediante pulverización usando cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se usa un sistema de lecho fluidizado Wurster donde un chorro de aire, inyectado desde debajo fluidiza el material del núcleo y efectúa un secado mientras se pulveriza el recubrimiento de polímero acrílico. Preferentemente se aplica una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de material hidrófobo para obtener una liberación controlada predeterminada de dicho agente terapéuticamente activo cuando dicho sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico, teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la forma de incorporación del plastificante, etc. Después de recubrir con el material hidrófobo, se aplica opcionalmente a las esferas una sobrecapa adicional de un formador de película, tal como Opadry®. Este recubrimiento se proporciona, en todo caso, a fin de reducir sustancialmente la aglomeración de las esferas.

35 La liberación del agente terapéuticamente activo desde la formulación de liberación controlada de la presente invención se puede ver influida además, es decir, ajustar a una velocidad deseada, por la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más pasajes a través de la recubrimiento. La

relación entre el material hidrófobo y el material soluble en agua está determinada, entre otros factores, la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para hacer lámina microporosa en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico donde se vuelvan a producir grupos carbonato en la cadena polimérica. El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable.

En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención pueden incluir también un medio de salida que comprende al menos un pasaje, orificio, o similares. El conducto se puede formar por métodos tales como los divulgados en las patentes de EE. UU. N° 3. 845. 770; 3. 916. 889; 4. 063. 064; y 4. 088. 864. El conducto tener cualquier forma tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

Formulaciones de esferas en matriz

En otras realizaciones de la presente invención, la formulación de liberación controlada se consigue a través de una matriz que tiene un recubrimiento de liberación controlada como ha expuesto anteriormente. La presente invención también puede utilizar una matriz de liberación controlada que proporciona velocidades de disolución *in vitro* del agente activo dentro de los intervalos preferidos y que libera el agente activo en una manera dependiente del pH o independiente del pH. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada dependerán del método usado para formar la matriz.

Por ejemplo, una matriz además de la primera agente activo y (opcionalmente) el segundo agente activo puede incluir: (1) Materiales hidrófilos y / o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; no se pretende que la lista sea exclusiva, y cualquier material hidrofóbico o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que es capaz de impartir liberación controlada del agente activo y que se funde (o se ablanda en la medida necesaria para ser extruido) puede usarse de acuerdo con la presente invención. (2) Hidrocarburos digeribles de cadena larga (C₅-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀) sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales, y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles.

El material hidrófobo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, entre otros, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido (poli)acrílico, ácido poli(metacrílico), ácido metacrílico, copolímero de alquilamina, metacrilato de poli(metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, se selecciona el material hidrófobo a partir de materiales tales como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los anteriores.

Materiales hidrófobos preferidos son los materiales hidrofóbicos son insolubles en agua con más o menos tendencias hidrófilos y / o hidrófobos pronunciados. Preferiblemente, los materiales hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión de aproximadamente 30 a aproximadamente 200 C, preferiblemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 90 C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o, preferentemente, cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo, entre otros, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono, di, y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tengan esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glicocera, cera de ricino y cera de carnauba. Para los propósitos de la presente invención, una sustancia similar a la cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 C. de fusión.

Materiales hidrófobos adecuados que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen hidrocarburos de cadena larga, digerible (C₈-C₅₀, Especialmente C₁₂-C₄₀), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren los hidrocarburos con un punto de fusión entre 25 y 90 C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga, grasos (alifáticos) alcoholes se prefieren en ciertas realizaciones. La forma de dosificación oral puede contener hasta el 60 % (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible de cadena larga.

En ciertos casos, una combinación de dos o más materiales hidrófobos se incluye en las formulaciones de matriz. Si se incluye un material hidrófobo adicional, se puede seleccionar de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Ejemplos incluyen cera de abejas, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico Esta lista no pretende ser exclusiva.

Una matriz particular adecuada comprende al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆, preferiblemente C₁₄-C₂₂ y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. al menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxialquilcelulosa (C₁ a C₆), tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la al menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral se determinará, entre otras cosas, por la velocidad precisa de liberación deseada para el agente terapéutico. El al menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En ciertas realizaciones de la presente forma de dosificación oral, sin embargo, el al menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetoestearílico. La cantidad de la al menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral se determinará, como anteriormente, por la velocidad precisa de liberación deseada para el agente terapéutico. También dependerá de si al menos un polialquilenglicol está presente o ausente de la forma de dosificación oral. En la ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre 20 % y 50 % (en peso) del al menos un alcohol alifático. Cuando al menos un polialquilenglicol está presente en la forma de dosificación oral, el peso combinado del al menos un alcohol alifático y el al menos un polialquilenglicol constituye preferentemente entre 20 % y 50 % (en peso) de la dosificación total.

En una realización, la relación de, por ejemplo, la al menos una hidroxialquilcelulosa o resina acrílica y al menos un alcohol alifático / polialquilenglicol determina, en una medida considerable, la velocidad de liberación del agente activo desde la formulación. Se prefiere una relación entre la al menos una hidroxialquilcelulosa y el al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1: 2 y 1: 4 siendo particularmente preferida una relación de entre 1:3 y 1:4

El al menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o, lo que se prefiere, polietilenglicol. Se prefiere un peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol entre 1. 000 y 15. 000, especialmente entre 1. 500 y 12. 000. Otra matriz de liberación controlada adecuada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etil celulosa), un alcohol alifático C₁₂a C₃₆, y, opcionalmente, un polialquilenglicol. En otra realización preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de al menos dos materiales hidrófobos. Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados juntos con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para: (1) administración oral, por ejemplo, empapadores (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural, como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo como una crema, pomada o parche de liberación controlada o pulverizador aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal. por ejemplo, un pesario, crema o espuma; (5) sublingual; (6) ocular; (7) transdérmica; u (8) nasal.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal a una proporción benéficos/riesgos razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, auxiliar de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, estearato de calcio o de cinc o ácido esteárido) o material de encapsulación con disolvente, implicados en el transporte del compuesto sujeto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón del pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos, y (22) y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Como se ha expuesto anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. A este respecto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el proceso de fabricación del vehículo de administración o de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo durante la purificación posterior. Sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanoato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharma. Sci. 66:1-19

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos sujetos incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias de los compuestos, por ejemplo, formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En estos casos la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Asimismo, estas sales se pueden preparar *in situ* en el proceso de fabricación del vehículo de administración o la forma de dosificación o, por separado, haciendo reaccionar los inhibidores purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperacina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., citado anteriormente).

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación variará en función del huésped tratado, y el modo de administración concreto. La

cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En general, de un cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención.

En determinadas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace biodisponible por vía oral un compuesto de la presente invención.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, sobres, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, tal como sacarosa o goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido sílicio; (2) alginatos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tal como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, estearato de cinc, estearato sódico, ácido esteárico y mezclas de los mismo; y (10) agentes colorantes y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las pastillas comprimidas se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica), agentes de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden, opcionalmente, rasurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden ser formulaciones de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo desecación por congelación. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usar. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usar. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

- 5 La formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.
- 10 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- 15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, puede contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.
- 20 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como supositorio, que se puede preparar mezclando los principios activos con uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.
- 25 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos vehículos como los conocidos en la técnica que son adecuados.
- 30 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.
- 35 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, grasas, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- 40 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.
- 45 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.
- 50 Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.
- 55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles u otras formas sólidas que se pueden reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten a la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que está destinada o agentes de suspensión o espesantes.
- 60 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- 65

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos con los compuestos sujeto se puede asegurar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenes, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares, en las composiciones. Además, una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y/o gelatina.

El agente terapéutico solo o en combinación con otros agentes terapéuticos se puede emplear en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral, o cualquier otro modo de administración adecuada, conocidas en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, entre otros, agua, soluciones salinas, alcoholes, goma arábica, aceites vegetales, alcoholes bencilicos, polietilenglicoles, gelato, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en tampones de presión osmótica, colorantes, aromatizantes y / o sustancias aromáticas y similares. También pueden combinarse cuando se desee con otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes analgésicos. Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Para la aplicación oral, son particularmente adecuadas los comprimidos, las grageas, los líquidos, las gotas, los supositorios, o las cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes farmacéuticamente inertes, no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes tales como estearato de magnesio lubricante. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para elegancia o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte.

Las suspensiones acuosas contienen la combinación anteriormente identificada de fármacos y esa mezcla tiene uno o más excipientes adecuados como agentes de suspensión, por ejemplo gomas sintéticas farmacéuticamente aceptables tales como hidroxipropilmetilcelulosa o gomas naturales. Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión de la combinación anteriormente identificada de fármacos en un aceite vegetal o aceite mineral. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja o alcohol cetílico. Se puede usar un jarabe, elixir o similar donde se emplea un vehículo edulcorado. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También es posible liofilizar los compuestos activos y utilizar los compuestos liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la preparación de productos para inyección.

Un aspecto de la terapia de combinación se refiere a un método para proporcionar tratamiento terapéutico eficaz en seres humanos, que comprende administrar una cantidad eficaz o subterapéutica de un primer agente terapéutico; y la administración de una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico en una cantidad eficaz para aumentar el efecto terapéutico proporcionado por dicho primer agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración del primer agente terapéutico, siempre y cuando el intervalo de dosificación del segundo agente terapéutico se solape con el intervalo de dosificación del primer agente terapéutico (o su efecto terapéutico). En otras palabras, de acuerdo con el método de la presente invención, en ciertas realizaciones preferidas, el segundo agente terapéutico no necesita ser administrado en la misma forma de dosificación o ni siquiera por la misma vía de administración que el primer agente terapéutico. Más bien, el procedimiento está dirigido a los sorprendentes beneficios sinérgicos y / o aditivos obtenidos en los seres humanos, cuando se han administrado niveles terapéuticamente eficaces de un primer agente terapéutico a un ser humano, y, antes de o durante el intervalo de dosificación para el segundo agente terapéutico o mientras que el ser humano está experimentando el efecto terapéutico, se administra una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico para aumentar el efecto terapéutico del primer agente terapéutico. Si el segundo agente terapéutico se administra antes de la administración del primer agente terapéutico, se prefiere que los intervalos de dosificación para los dos fármacos se solapen, es decir, tal que el efecto terapéutico para al menos una porción del intervalo de dosificación del primer agente terapéutico es al menos en parte atribuible al segundo agente terapéutico.

En un método adicional de la invención, los sorprendentes beneficios sinérgicos y / o aditivos obtenidos en el paciente se logran cuando se han administrado al paciente niveles terapéuticamente eficaces del segundo agente terapéutico y, durante el intervalo de dosificación para el segundo agente terapéutico o mientras que el paciente está experimentando el efecto terapéutico en virtud de la administración de un segundo agente terapéutico, se administra una cantidad eficaz de un primer agente terapéutico para aumentar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la terapia de combinación se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico junto con una cantidad de un segundo agente terapéutico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que aumenta el efecto del primer agente terapéutico.

5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un fármaco administrado parenteralmente se consigue disolviendo o
10 suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el fármaco y el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco.
15 Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejido corporal.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas a seres humanos y animales, se pueden administrar *per se* o como composición farmacéutica que contiene, por ejemplo de 0,1 a 99 % (más preferentemente, de 10 a 30 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Las preparaciones de la presente invención se pueden proporcionar por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica o por vía rectal. Las mismas, por supuesto, se proporcionan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, las mismas se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; por vía tópica mediante loción o ungüento y por vía rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

30 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en la presente memoria descriptiva, significan modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluye, sin limitaciones, la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal y la infusión.

35 Las frases "administración sistémica" o "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica", como se usa en el presente documento, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de forma distinta a directamente en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo administración subcutánea.

40 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía adecuada de administración, incluyendo por vía oral, por vía nasal, como mediante, por ejemplo, una pulverización, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía parenteral, por vía intracisternal y por vía tópica, como por medio de
45 polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y por vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por
50 los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente concreto, composición y modo de administración sin que sea tóxico para el
55 paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto concreto de la presente invención usado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto concreto usado, la velocidad y la
60 extensión de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto concreto usado, la edad, el sexo, el peso, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario expertos en la técnica pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la
65 composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar las dosis de los compuestos de la invención usadas en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios con el fin de conseguir el

efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis menor eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá, en general, de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usa para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente en formas monodosis. La posología preferida es una administración al día.

Aunque es posible administrar el compuesto de la presente invención, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para la administración de cualquier forma conveniente para usar en medicina humana o veterinaria, mediante analogía con otros compuestos farmacéuticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos sujeto como se han descrito anteriormente, formulados juntos con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para: (1) administración oral, por ejemplo, empapadores (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo como una crema, pomada o aerosol aplicada a la piel, pulmones o membranas mucosas; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal como, por ejemplo, un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual o bucal (6), ocular (7), transdérmica o nasal (8).

Se pretende que el término "tratamiento" abarque también la profilaxis, el tratamiento, la gestión y la cura.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como conejos, equinos, bovinos, cerdos y ovejas; y las aves de corral y mascotas en general.

El compuesto de la invención puede administrarse como tal o en mezclas con portadores farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar en conjunto con agentes antimicrobianos tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y gluco péptidos. La terapia auxiliar, por tanto, incluye la administración secuencial, simultánea y separada, o coadministración, del compuesto activo de modo que los efectos terapéuticos de la primera administrada no ha desaparecido completamente cuando se administra el siguiente compuesto.

La adición del compuesto activo de la invención a la alimentación animal se realiza preferiblemente preparando una premezcla de alimentación apropiada que contiene el compuesto activo en una cantidad eficaz e incorporando la premezcla en la ración completa.

Como alternativa, un concentrado o suplemento de alimentación intermedio que contiene el ingrediente activo puede mezclarse con el pienso. La forma en que tales premezclas de alimentación y raciones completas pueden prepararse y administrarse se describen en libros de referencia (tales como "Applied Animal Nutrition", W. H. Freedman and CO., San Francisco, EE. UU. 1969 o "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., EE. UU. 1977).

Micelas

Recientemente, la industria farmacéutica introdujo la tecnología de microemulsificación para mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, SK, et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17 (12), 1685-1713, 1991y REV 5901 (Sheen, PC, et al., J Pharm Sci 80 (7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsificación proporciona biodisponibilidad mejorada dirigiendo preferentemente la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, que de ese modo sortea por el hígado y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

En un aspecto de la invención, las formulaciones contienen micelas formadas a partir de un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo anfifílico, donde las micelas tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 100 nm. Las realizaciones más preferidas proporcionan micelas con un diámetro medio de menos de aproximadamente 50 nm, y las realizaciones aún más preferidas proporcionan micelas con un diámetro medio de

menos de aproximadamente 30 nm, o incluso menos de aproximadamente 20 nm.

Aunque se contemplan todos los vehículos anfífilos adecuados, los vehículos preferidos actualmente son, generalmente, aquellos que tienen un estado de "Generalmente Reconocido como Seguros" (GRAS), y que ambos pueden solubilizar el compuesto de la presente invención y microemulsionan que en una etapa posterior, cuando la solución entra en un contacto con una fase acuosa compleja (como la que se encuentra en el tracto gastrointestinal humano). Por lo general, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo - lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Ejemplos son glicéridos grasos de polietileno-glicolizado y polietilenglicoles.

Vehículos anfífilos particularmente preferidos son glicéridos de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, tales como los obtenidos a partir de diversos aceites vegetales total o parcialmente hidrogenados. Dichos aceites pueden consistir ventajosamente en tri, di y monoglicéridos de ácidos grasos y di y monoésteres de polietilenglicol de los correspondientes ácidos grasos, con una composición de ácidos grasos particularmente preferidos, incluidos ácido cáprico 4-10, ácido cáprico 3-9, 40-50, ácido láurico 40-50, ácido mirístico 14-24, ácido palmítico 4-14 y ácido esteárico 5-15 %. Otra clase útil de los vehículos anfífilos incluye sorbitán parcialmente esterificado y / o sorbitol, con ácidos grasos saturados o monoinsaturados (serie SPAN) o los correspondientes análogos etoxilados (serie TWEEN).

Los vehículos anfífilos disponibles comercialmente están particularmente contemplados, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-monooleato, PEG-dioleato, monolaurato y PEG-dilaurato, lecitina, polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por una serie de empresas en EE. UU. y en todo el mundo).

Polímeros

Los polímeros hidrófilos adecuados para su uso en la presente invención son aquellos que son fácilmente solubles en agua, se pueden unir covalentemente a un lípido formador de vesículas y que son tolerados in vivo sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico y alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son aquellos que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 daltons hasta aproximadamente 5.000 o 10.000 daltons y, más preferentemente, de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 daltons, y más preferentemente tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltons (PEG (750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una forma de realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aproximadamente tres monómeros, tales polímeros PEG que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 daltons).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolona, polietiloxazolona, polihidroxipropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, y celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste de poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y co-polímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto) ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, ácidos polihialurónico, polioanoacrilatos y mezclas, mezclas o copolímeros de los mismos.

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa, designada por la letra griega alfa, beta o gamma, respectivamente. No se conoce la existencia de ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa 1,4-glucosídico. Como consecuencia de la conformación en silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) se encuentran en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están situados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrofílicas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, ya que están revestidos por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por oxígenos similares a éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con una variedad de compuestos relativamente hidrofóbicos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos tales como 17-beta-estradiol (ver, por ejemplo, Van Uden et al., Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejos tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals y mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de ciclodextrinas, véase Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822 (1994).

Las propiedades físico-químicas de los derivados de ciclodextrina dependen fuertemente del tipo y el grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua oscila desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) a 147 % soluble (p / v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos disolventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas permiten el control sobre la solubilidad de varios componentes de formulación aumentando o disminuyendo su solubilidad.

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), et al., (la patente de EE. UU. N° 3,453,259) y Gramera, et al. (la patente de EE. UU. N° 3,459,731) describieron ciclodextrinas eléctricamente neutras. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), patente de EE. UU. N° 3. 453. 257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, patente de EE. UU. N° 3. 420. 788), y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), patente de EE. UU. N° 3,426,011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas se han añadido ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiofosfónicos, ácidos thiosulphínicos, y ácidos sulfónicos a la ciclodextrina matriz [véase, Parmeter (III), citado anteriormente]. Además, los derivados de ciclodextrina sulfoalquil-éter han sido descritos por Stella, et al., (patente de EE. UU. N° 5. 134. 127).

Liposomas

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa lipídica que encierra un compartimiento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por tipo de membrana y por el tamaño. Vesículas unilamelares pequeñas (SUV) tienen una única membrana y típicamente varían entre 0,02 y 0,05 µm de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUV) son típicamente más grandes que 0,05 µm. Las vesículas oligolamelares grandes y las vesículas multilamelares grandes tienen múltiples capas de membrana, generalmente concéntricas y son típicamente más grandes que 0,1µm. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas en una vesícula más grande, se denominan vesículas multivesiculares.

Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de la presente invención, en donde se formula la membrana del liposoma para proporcionar un liposoma con una mayor capacidad de carga. Alternativamente, o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro de, o adsorbido en, la bicapa del liposoma del liposoma. El compuesto de la presente invención puede agregarse con un tensioactivo lipídico y transportarse dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para que aguante los efectos de rotura del agregado agente activo – tensioactivo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), tal que las cadenas de PEG se extienden desde la superficie interna de la bicapa de lípido al espacio interior encapsulado por el liposoma y se extienden desde el exterior de la bicapa lipídica al medio ambiente circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están en forma solubilizada. Los agregados de tensioactivo y agente activo (como por ejemplo emulsiones o micelas que contienen el agente activo de interés) pueden estar atrapados dentro del espacio interior de los liposomas según la presente invención. Un tensioactivo actúa dispesando y solubilizando el agente activo y puede seleccionarse de cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático, incluyendo, entre otros, lisofosfatidilcolinas biocompatibles (LPC) de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente C₁₄ a aproximadamente C₂₀). Los lípidos derivados de polímero, tal como PEG-lípidos, también se pueden utilizar para la formación de micelas ya que actuarán inhibiendo la fusión micela / membrana y dado que la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo disminuye la CMC del tensioactivo y ayuda en la formación de micelas. Se prefieren los tensioactivos con CMC en el intervalo micromolar; los tensioactivos de CMC más alta se pueden utilizar para preparar micelas atrapadas en liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de tensioactivo de micelas podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas según la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de diversas técnicas que son conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N° 4,235,871; las solicitudes de PCT publicadas WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas de la presente invención se pueden preparar mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrofílico en liposomas preformados, tal como exponiendo liposomas preformados a micelas compuestas de polímeros injertados con lípidos, con concentraciones de lípidos correspondientes al porcentaje molar final lípido derivado que se desea en el liposoma. Los liposomas que contienen un polímero hidrofílico también se pueden formar mediante homogeneización, hidratación en campo de lípidos o técnicas de extrusión, como se conocen en la materia.

En otro procedimiento de formulación de ejemplo, el agente activo se dispersa primero por sonicación en un lisofosfatidilcolina u otro tensioactivo de CMC baja (incluyendo lípidos de polímero injertado) que solubiliza

fácilmente las moléculas hidrófobas. La suspensión micelar resultante del agente activo se utiliza para rehidratar una muestra lipídica seca que contiene un porcentaje en moles apropiado de lípido injertado con polímero, o colesterol. La suspensión de lípido y agente activo se forma después en liposomas utilizando técnicas de extrusión tal como se conocen en la técnica, y los liposomas resultantes se separan de la solución no encapsulada por separación de columna estándar.

En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan de modo que tengan tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de dimensionado eficaz implica la extrusión de una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de poro de la membrana corresponderá aproximadamente con los mayores tamaños de los liposomas producidos por extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N° 4,737,323 (Apr. 12, 1988).

Modificadores de liberación

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsulación, la concentración de fármaco encapsulado, y la presencia de modificadores de liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para ser dependiente del pH, por ejemplo, utilizando un recubrimiento sensible al pH que libera solo a un pH bajo, como en el estómago, o un pH más alto, como en el intestino. Un recubrimiento entérico se puede utilizar para evitar la liberación se produzca hasta después del paso a través del estómago. Recubrimientos múltiples o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales pueden usarse para obtener una liberación inicial en el estómago, seguido por la liberación posterior en el intestino. La liberación también puede manipularse mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, que puede aumentar la absorción de agua o la liberación de fármaco por difusión de la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación. Los agentes que mejoran la degradación de la matriz o liberación de la matriz también se pueden incorporar. Se pueden añadir a el fármaco, añadido como una fase separada (es decir, en forma de partículas), o pueden ser disueltos-Co en la fase de polímero dependiendo del compuesto. En todos los casos la cantidad debe ser entre 0,1 y treinta por ciento (p / ppolímero). Tipos de intensificadores de degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cinc, e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina y tensoactivos tales como Tween ® y Pluronic ®. Pore agentes que añaden microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se añaden en forma de partículas de conformación. El rango debe estar entre uno y treinta por ciento (p / pde polímero).

La captación también se puede manipular alterando el tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto puede lograrse, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como material encapsulante, un polímero adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y especialmente poliacrilatos (como se usa en el presente documento, poliacrilatos se refiere a polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

Procesos para la preparación de esferas en base de matriz

A fin de facilitar la preparación de una sólida, de liberación controlada, la forma de dosificación oral de acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprenden al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua y el agente activo; (B) mezclar la hidroxialquilcelulosa que contiene gránulos con por lo menos un C12-C36 alcohol alifático; y (c) opcionalmente, comprimiendo y conformando los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman por granulación en húmedo la hidroxialquilcelulosa / agente activo con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua añadida durante la etapa de granulación en húmedo lazo está preferentemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del agente activo.

En aún otras realizaciones alternativas, un agente de esferonización, junto con el ingrediente activo se puede, para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). En tales realizaciones, además del ingrediente y el agente activo de esferonización, los esferoides pueden también contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como baja viscosidad, los polímeros solubles en agua, serán bien conocidos para los expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, celulosa soluble en agua hidroxil alquilo inferior, tal como hidroxipropilcelulosa, son los preferidos. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, o acetato de celulosa. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material hidrófobo tal como (a) una cera, bien sola o en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

Matriz de extrusión en estado fundido

Matrices de liberación sostenida también se pueden preparar a través de granulación por fusión o extrusión en fusión técnicas. Generalmente, las técnicas de granulación en estado fundido implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación de un fármaco en polvo en el mismo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo de cera fundida. Ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas a través de técnicas de granulación por fusión se encuentran en La patente de EE. UU. N° 4.861.598.

El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera insolubles en agua posiblemente mezcladas con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha una o más sustancias de tipo cera insolubles en agua. Con el fin de lograr una liberación constante, las sustancias de tipo cera individuales en la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación iniciales. Sustancias similares a la cera insolubles en agua útiles pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que es inferior a aproximadamente 1: 5000 (w / w).

Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada. Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpore multipartículas extruidas con fusión también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta a aproximadamente 50 % en peso de las partículas si se desea.

Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en la Manual de excipientes farmacéuticos, American Pharmaceutical Association (1986).

Multipartículas de extrusión en estado fundido

La preparación de una matriz adecuada extruida en fusión según la presente invención puede, por ejemplo, incluir las etapas de mezclar el agente activo, junto con al menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para al menos ablandar la mezcla suficientemente para extruir la misma. La mezcla homogénea resultante se extruye a continuación para formar hebras. El extruido se enfría y se corta en multipartículas por cualquier medio conocido en la técnica, preferentemente. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. Las múltiples partículas se dividen entonces en dosis unitarias. El extrusionado preferentemente tiene un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un período de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

Un proceso opcional para preparar las extrusiones por fusión de la presente invención incluye la dosificación directamente en una extrusora un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo, y un aglutinante opcional; calentar la mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; corte de las hebras en partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

El diámetro de la abertura o puerto de salida del extrusor también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, la parte de salida del extrusor no necesita ser redonda; puede ser oblonga, rectangular, etcLas hebras que salen se pueden reducir a partículas utilizando un cortador de hilo caliente, una guillotina, etc

El sistema de multipartículas extruido en fusión puede ser, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. Para los propósitos de la presente invención, los términos "funden-extruido multiparticulado (s)" y "fusión extruida sistema de multiparticulado (s)" y "fusión extruidos partículas" se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente dentro de una gama de similares tamaño y / o forma y que contiene uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo como se describe aquí. En este sentido, las multipartículas extruidas en fusión será de un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud y tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, es de entenderse que las multipartículas extruido en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaño. Alternativamente, el material extruido simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y dividido en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de una etapa de esferonización.

En una realización preferida, las formas de dosificación oral se preparan para incluir una cantidad eficaz de multipartículas extruidas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de las multipartículas extruidas en fusión se puede colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando se ingieren y contactado por el fluido gástrico.

En otra realización preferida, una cantidad adecuada del extrusado multiparticulado se comprime en un comprimido oral utilizando un equipo convencional de formación de comprimidos usando técnicas estándar. Las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

En aún otra realización preferida, el material extruido se puede conformar en comprimidos como se expone en la patente de EE. UU. N° 4. 957. 681 (Klimesch, et. al).

Opcionalmente, los sistemas de múltiples partículas extruidas por fusión de liberación sostenida o comprimidos se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se pueden recubrir adicionalmente con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Tales recubrimientos incluyen preferentemente una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 por ciento, aunque la capa superior puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del agente activo particular utilizado y de la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.

Las formas de dosificación unitarias extruidas por fusión de la presente invención pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruidas por fusión que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos divulgados anteriormente antes de ser encapsulados. Además, las formas de dosificación unitaria también pueden incluir una cantidad de un agente de liberación inmediata terapéuticamente activo para un efecto terapéutico rápido. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, en forma de gránulos independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede recubrir en la superficie de las multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o basado en matriz). Las formas de dosificación unitaria de la presente invención también pueden contener una combinación de esferas de liberación controlada y multiparticulados de matriz para conseguir un efecto deseado.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención liberan, preferentemente, lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a los fluidos gástricos, y después a los fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas por fusión de la invención puede alterarse mediante, por ejemplo, variación de la cantidad del retardante, es decir, el material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, modificando el método de fabricación, etc.

En otras formas de realización de la invención, el material extruido por fusión se prepara sin la inclusión del agente terapéuticamente activo, que se añade posteriormente al producto extruido. Tales formulaciones tendrán típicamente el agente terapéuticamente activo mezclado junto con el material de matriz extruido, y luego la mezcla se puede comprimir con el fin de proporcionar una formulación de liberación lenta. Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y / o el material retardante.

Definiciones

Muchos de los agentes sedantes, antidepresivos, incluyendo, sin limitaciones, inhibidores de la recaptación de serotonina son compuestos quirales que pueden existir como una mezcla racémica, una mezcla no igual de enantiómeros, o como un único enantiómero. Es importante destacar que la mención de un compuesto que puede existir como una mezcla racémica, una mezcla no igual de enantiómeros o un solo enantiómero pretende abarcar las tres formas mencionadas anteriormente, a menos que se indique lo contrario. El término "exceso enantiomérico" se conoce bien en la materia y se define para una resolución de $a + b$ como:

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

La expresión "exceso enantiomérico" está relacionado con la expresión más antigua "pureza óptica" en cuanto a que ambas son medidas del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo cero racémico y 100 puro, enantiómero individual. Un compuesto que en el pasado podría haberse llamado 98 % ópticamente puro se describe ahora más precisamente como 96 % ee ; en otras palabras, un 90 % ee refleja la presencia de 95 % de un enantiómero y 5 % del otro en el material en cuestión. En los casos donde un enantiómero específico se cita (por ejemplo, eszopiclona) para su uso en las composiciones o métodos de la presente invención, indica que la

- composición contiene una proporción significativamente mayor del enantiómero específico en relación con el enantiómero no especificado. En una realización preferida, las composiciones que comprenden un enantiómero específico contienen el enantiómero específico en por lo menos 90 % ee. Más preferentemente, tales composiciones que comprenden un enantiómero especificado contienen el enantiómero específico en por lo menos un 95 % ee.
- 5 Incluso más preferentemente, tales composiciones comprenden un enantiómero especificado contienen el enantiómero específico en por lo menos 98 % ee. Más preferentemente, tales composiciones que comprenden un enantiómero especificado contienen el enantiómero específico en por lo menos 99 % ee.
- 10 Por ejemplo, las composiciones que comprenden eszopiclona contienen el enantiómero S de la zopiclona en al menos 90 % ee. Más preferentemente, las composiciones que comprenden eszopiclona contienen el enantiómero S de la zopiclona en al menos 95 % ee. Incluso más preferentemente, tales composiciones comprenden eszopiclona contienen el enantiómero S de la zopiclona en al menos 98 % ee. Más preferentemente, tales composiciones comprenden eszopiclona contienen el enantiómero S de la zopiclona en al menos 99 % ee.
- 15 La expresión "inhibidor de la recaptación de serotonina" se refiere a un compuesto que inhibe al menos parcialmente la recaptación de serotonina. En una realización preferida, el inhibidor de la recaptación de serotonina es un inhibidor de la recaptación de serotonina.
- 20 La expresión de "inhibidor de la recaptación de serotonina selectiva" se refiere a un compuesto que inhibe preferentemente la recaptación de serotonina con relación a su capacidad para modular la actividad de otros receptores.
- 25 El término "antagonista" se refiere a un compuesto que se une a un sitio receptor, pero no causa ningún cambio fisiológico.
- Las expresiones "agonista inverso" y "antagonista negativo" y "antagonista neutro" se refieren a compuestos que inhiben un receptor desocupado, pero activo.
- 30 El término "paciente" se refiere a un mamífero en necesidad de un tratamiento particular. En una realización preferida, un paciente es un primate, canino, felino o equino. En otra realización preferida, un paciente es un ser humano.
- 35 Los términos "coadministración" y "co-administrar" se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como al tiempo de administración variado (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente al de los de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre y cuando los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierta medida al mismo tiempo.
- 40 El término "solvato" se refiere a una forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado, con una o más moléculas de disolvente, que retiene la eficacia biológica de tal compuesto. Ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con disolventes tales como, por ejemplo, el agua (para formar el hidrato), isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o acetona. También se incluyen las formulaciones de mezclas de solvato como por ejemplo un compuesto de la invención en combinación con dos o más disolventes.
- 45 El término "sujeto sometido a detección selectiva" se refiere a cualquier sujeto que firma el Consentimiento Informado y completa al menos un procedimiento de estudio relacionado.
- 50 El término "sujeto fallo de selección" se refiere a cualquier sujeto que ha firmado el consentimiento informado y completado al menos un procedimiento de estudio relacionado y se retira por cualquier motivo antes de recibir cualquier medicación del estudio.
- La expresión "sujeto aleatorizado" se refiere a cualquier sujeto que recibe un número de aleatorización.
- 55 La expresión "sujeto finalizado" se refiere a cualquier sujeto que completa todas las visitas del estudio.
- La expresión "sujeto con terminación temprana" se refiere a cualquier sujeto al que se le ha asignado un número de aleatorización pero que no ha completado todas las visitas del estudio.
- 60 Las frases "trastornos del sueño" o "anomalía del sueño" se refieren a insomnio primario; insomnio secundario; insomnio situacional; insomnio transitorio; insomnio a corto plazo; insomnio crónico; insomnio agudo; latencia prolongada de inicio del sueño; dificultad para conciliar el sueño; dificultad para mantener el sueño; problemas de mantenimiento del sueño, incluyendo, sin limitaciones, despertares frecuentes, un aumento en el tiempo despierto después de conciliar inicialmente el sueño (tiempo despierto después del inicio del sueño o WASO), fragmentación del sueño, microdespertares transitorios, y sueño no reparador; aumento del tiempo despierto durante el período de sueño; despertarse demasiado temprano; y reducción del tiempo total de sueño.
- 65

El término "depresión" se refiere a depresión mayor, trastorno de depresión mayor, depresión leve, depresión moderada, depresión grave sin psicosis, depresión grave con psicosis, distimia, trastorno bipolar o depresión maníaca.

5 El término "antidepresivo" se refiere a compuestos usados para tratar la depresión, incluyendo, sin limitaciones: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como citalopram, escitalopram, duloxetina, fluoxetina, sertralina, nortriptilina, paroxetina "mirtrazepina, fluvoxamina, milnacipran, clomipramina, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetineand y sales, solvatos, clatratos, polimorfos o co-cristales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

10 Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed, 1986 -. -87, cubierta interna.

15 Ejemplos

La invención que ahora se describe de forma general se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos.

20 Ejemplo 1

Respuesta de la depresión a eszopiclona en adultos con trastorno depresivo mayor (DREAMDD): Estudio de la seguridad y la eficacia de 3 mg de eszopiclona aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 8 semanas de duración en comparación con placebo en sujetos con insomnio relacionado con trastorno de depresión mayor

25 Fundamento y Objetivos

30 El insomnio ocurre a menudo simultáneamente con el inicio de la depresión mayor y puede influir negativamente en la calidad de vida (CdV) del sujeto deprimido y a su capacidad funcional. De hecho, en algunos pacientes, el insomnio es el más discapacitante del complejo de síntomas depresivos. Además, muchos sujetos son tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que pueden acentuar el insomnio inicialmente después del tratamiento con estos agentes. Este estudio tiene como objetivo establecer que la adición temprana de eszopiclona 3 mg de forma continua al acostarse a un tratamiento antidepresivo estándar con clorhidrato de fluoxetina (20 o 40 mg) al día por la mañana durante 8 semanas es seguro y proporciona una mejoría del sueño a los sujetos deprimidos. Más allá del impacto directo sobre las medidas de eficacia del sueño, se investigan las diferencias en el tiempo hasta la aparición y la amplitud de los efectos antidepresivos, y las mejoras en la calidad de vida y la restauración funcional.

40 Un objetivo principal del presente estudio fue evaluar la eficacia subjetiva del sueño durante las ocho semanas de tratamiento con eszopiclona 3 mg cada noche (al acostarse) en sujetos con insomnio relacionado con el trastorno depresivo mayor y tratados concomitantemente con clorhidrato de fluoxetina. Un objetivo secundario del estudio fue evaluar el potencial de eszopiclona 3 mg para aumentar el efecto antidepresivo de clorhidrato de fluoxetina mediante la investigación de las diferencias en el tiempo de inicio y la amplitud de las respuestas a antidepresivos durante un período de tratamiento de 8 semanas.

45 Diseño del estudio

50 El estudio era un estudio aleatorizado, sible ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. El estudio consistió en sujetos con trastorno de depresión mayor tratados durante diez semanas con un régimen antidepresivo común, 20-40 mg de clorhidrato de fluoxetina al día, y aleatorizados para recibir (además) eszopiclona 3 mg o placebo durante ocho semanas. Todos los sujetos deberán cumplir los criterios del DSM-IV para el insomnio relacionado con la depresión mayor.

55 **Visita 1 (Selección):** después de firmar el consentimiento informado, los sujetos se seleccionaron con las siguientes evaluaciones: administración de la escala de puntuación de la depresión de Hamilton (17 elementos; HAM-D-17) a través del sistema interactivo de respuesta de voz, historia clínica y del sueño, exploración física incluyendo constantes vitales, evaluaciones de laboratorio clínico, y electrocardiograma estándar de 12 derivaciones (ECG). Los sujetos volvieron a la visita 2 en un plazo de de 5 a 14 días.

60 **Visita 2 (Semana 0, basal):** los sujetos que cumplen los criterios de inclusión y exclusión comienzan un período basal de 3-7 días. En esta visita se realizaron evaluaciones de seguridad y evaluación de acontecimientos adversos (AA). Además, se instruyó a los sujetos en el uso del sistema de sistema interactivo de respuesta de voz (SIRV) para la recolección de los criterios de valoración del sueño y depresión y la frecuencia de las evaluaciones. Los sujetos completaron 7 elementos seleccionados de la HAM-D-17 a través del SIRV la mañana después de esta visita. Durante este período de 3-7 días, los sujetos realiaron llamadas diarias al SIRV PARA evaluar los parámetros del sueño y los síntomas de depresión [Evaluación telefónica diaria (DTA) y el cuestionario de síntomas (SQ, Subescala

de depresión de 23 elementos)].

Visita 3 (Fin de la Semana 0; aleatorización): los sujetos con un mínimo de tres evaluaciones completas del SIRV durante la semana BASAL fueron asignados al azar a recibir eszopiclona 3 mg o placebo equivalente cada noche (al acostarse) durante ocho semanas, además de tomar clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto administrado por la mañana. En la mañana de esta visita (antes de la visita), los sujetos completaron la Escala de Puntuación de la Depresión de Hamilton (7 elementos seleccionados de la HAM-D-17) a través del SIRV además del diario de sueño diario. En esta visita, la HAM-D-17 la administró un médico; se realizaron evaluaciones de seguridad y la evaluación de los efectos adversos (AA); y se dispensó el fármaco de estudio. Tras esta visita, los sujetos siguieron haciendo todos los días llamadas al SIRV PARA evaluar los síntomas del sueño y la depresión hasta la mañana de la visita 4.

Visitas 4 (Semana 1), 5 (Semana 2), 6 (Semana 3), 7 (Semana 4), 8 (Semana 6); y visita 9 (Semana 8);

Fin del doble ciego): La mañana de cada visita, los sujetos completaron los 7 elementos seleccionados de la HAM-D-17 y el diario del sueño a través del SIRV. En la clínica, el sujeto completó los cuestionarios del sueño y la calidad de vida. Además, la HAM-D-17 la administró por un médico (en las visitas 7 y 9 solamente); se realizaron evaluaciones de la seguridad y una evaluación de los AA; y se dispensaron el fármaco de estudio y los suministros. En la mañana después de cada visita a la consulta, los sujetos completaron los cuestionarios del diario del sueño y depresión a través del SIRV. Comenzando una semana antes de la visita 9 hasta la visita 10, los sujetos reanudaron las llamadas diarias al SIRV IVRS para completar el diario de sueño. Los sujetos completaron el fármaco del estudio aleatorizado y doble ciego (DC) La noche antes de la visita 9, pero siguieron tomando clorhidrato de fluoxetina durante el período de lavado de dos semanas. En la visita 9, se realizaron evaluaciones de fin del tratamiento (ECG, evaluaciones clínicas de laboratorio, exploración física, constantes vitales). **Visita 10 (Semana 10, día del estudio):** Los sujetos completaron su última dosis de clorhidrato de fluoxetina para este estudio en el día de la visita. Por la mañana del día antes de la visita 10, los sujetos completaron el diario de sueño con el SIRV y la HAM-D-7. Por la mañana de la visita 10, antes de la visita, los sujetos completaron su última llamada al SIRV durante la cual se realizaron los cuestionarios del diario de sueño y los síntomas de depresión (DTA / SQ). En la visita a la clínica, la HAM-D-17 la administró un médico. Se realizaron las evaluaciones finales de seguridad [exploración física, ECG, evaluaciones clínicas de laboratorio] y una evaluación de los AA y se recogieron los fármacos del estudio y los suministros. En este momento, los sujetos fueron remitidos a sus médicos de cabecera para el seguimiento.

Población de la muestra: Aproximadamente 600 sujetos fueron aleatorizados con el fin de completar 360. Los sujetos son varones y mujeres de edades comprendidas entre los 21 y los 64 años, ambas incluidas. Se requiere que todos los sujetos cumplan los criterios del DSM IV para el insomnio relacionado con un trastorno depresivo mayor. Los sujetos deben haber notificado todos los siguientes: tiempo de inicio del sueño ≥ 30 minutos, tiempo de despertar después de la aparición del sueño ≥ 45 minutos y tiempo total de sueño de $\leq 6,5$ horas. Los sujetos también deben haber tenido una puntuación mínima en la HAM-D-17 de 14, sin incluir la puntuación para los elementos del sueño en la visita 1. Descripción de la dosis: Todos los sujetos recibieron clorhidrato de fluoxetina 20 mg al día hasta la semana 4 (Visita 7). En la Semana 4 (Visita 7), se permitió la dosis de clorhidrato de fluoxetina hasta 40 mg si la Impresión Clínica Global del investigador de los síntomas de depresión del sujeto era de ≥ 3 síntomas en comparación con los síntomas basales (Visita 3). Además, los sujetos fueron aleatorizados en la visita 3 (fin del periodo basal) al tratamiento con uno de los siguientes por la noche (al acostarse): eszopiclona (3 mg) o placebo equivalente.

Métodos de Estudio

Criterio de valoración principal de la eficacia: El criterio de valoración principal fue el tiempo medio subjetivo de despertar después del inicio del sueño (WASO) durante la Semana 1.

Criterios de valoración secundarios clave: El tiempo hasta la aparición de un 30 % de respuesta antidepressiva, que se define como el tiempo desde la visita 3 a al primero de los puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos al cual el sujeto logró una reducción ≥ 30 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Bech) fue un criterio de valoración secundario clave. 30 % de respuesta antidepressiva, definida como una reducción ≥ 30 % del valor inicial durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos, en la puntuación HAM-D-6 (Bech) también fue un criterio de valoración secundario.

Criterios de valoración secundarios: Los criterios de valoración secundarios fueron los siguientes:

- Tiempo medio despierto después del inicio del sueño (WASO) en las semanas 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Tiempo subjetivo de sueño en total (TST) en las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Latencia subjetiva media del sueño en (SL) en las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Número medio de despertares las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Calidad y profundidad del sueño en las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- El estado de alerta durante el día las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Capacidad para concentrarse las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.

- Bienestar físico las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.
- Capacidad para funcionar las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la aleatorización.

5 Además, el promedio de doble ciego (promedio de las semanas 1, 2, 3, 4, 6, y 8) y los efectos de rebote y de abstinencia se analizaron para cada uno de los criterios de valoración subjetivos del sueño. Otros criterios de valoración secundarios fueron los siguientes:

- 10 • El tiempo hasta la aparición de un 50 % de respuesta antidepresiva, que se define como el tiempo desde la visita 3 a al primero de los puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos al cual el sujeto logró una reducción \geq 50 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Bech).
- 50 % de respuesta antidepresiva, definida como una reducción \geq 50 % del valor inicial durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos, en la puntuación HAM-D-6 (Bech).
- Tiempo hasta la aparición de un 30 % de respuesta antidepresiva en la HAM-D-6 (Maier) durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos.
- 15 • 30 % de respuesta antidepresiva en la puntuación HAM-D-6 (Maier) durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos.
- Tiempo hasta la aparición de un 50 % de respuesta antidepresiva en la HAM-D-6 (Maier) durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos.
- 20 • 50 % de respuesta antidepresiva en la puntuación HAM-D-6 (Maier) durante al menos dos puntos de tiempo de evaluación clínica sucesivos.
- El cambio en la HAM-D-6 (Bech) y HAM-D-6 (Maier) desde el inicio hasta cada visita.
- El cambio en la HAM-D-17 desde el inicio hasta las semanas 4 y 8.
- Puntuación SQ (Subescala de depresión) durante las semanas 1, 2, 3, 4, 6, y 8.
- Puntuación DTA durante las semanas 1, 2, 3, 4, 6, y 8.
- 25 • El cambio en la puntuación HAM-D-6 (Bech), HAM-D-6 (Maier), HAM-D-17, SQ, y DTA durante la fase de lavado hasta el final del estudio (semana 8 menos la semana 10).
- Puntuación SF-36 las semanas 4, 8 y 10.
- Puntuación WLQ las semanas 2, 4, 8 y 10.
- ESS las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10
- 30 • Puntuación ISI las semanas 2, 4, 8 y 10.
- Impresión Clínica Global (CGI) las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10.

Evaluaciones de seguridad

35 La seguridad se evaluó mediante exploraciones físicas, un ECG estándar de 12 derivaciones, la determinación de las constantes vitales, análisis de laboratorio clínico y notificación de AA.

Evaluaciones subjetivas

40 Cuestionario del SIRV: Las evaluaciones subjetivas del sueño, síntomas de la depresión y la calidad de vida se realizaron a través de un SIRV. En la visita 1, se instruyó a los sujetos en el uso del sistema y recibieron un ID de usuario y una contraseña únicos.

- 45 • **Diario del sueño:** Este cuestionario pidió a los sujetos que proporcionaran información acerca de la noche de sueño anterior.
- **Evaluación telefónica diaria:** Este cuestionario tiene los sujetos síntomas depresivos durante el último día en una escala de 0 a 9.
- **Cuestionario de los síntomas (Subescala de depresión):** Este cuestionario se preguntaba si los sujetos han experimentado una serie de síntomas depresivos durante el día anterior.
- 50 • **Escala de depresión de Hamilton-7:** Los síntomas de depresión y el bienestar general durante las 2 semanas anteriores fueron evaluados por 7 elementos seleccionados de la Hamilton Depression Rating Scale-17-. Los elementos incluidos en la escala de 7 elementos son el estado de ánimo (elemento 1), sentimientos de culpabilidad (elemento 2); actividades de trabajo (elemento 7); retraso (elemento 8), agitación (elemento 9); ansiedad psíquica (elemento 10); y los síntomas somáticos (punto 13). Para el análisis de los datos, se evaluaron dos subescalas de 6 elementos: el Bech HAM-D-6 (9) incluye los elementos 1, 2, 7, 8, 10 y 13; y la Maier HAM-D-7 (10), que incluye los elementos 1, 2, 7, 8, 9, y 10.

55 Cumplimiento por el sujeto del uso del IVRS fue rastreado. Los sitios fueron notificados de incumplimiento y se requerían para el seguimiento del sujeto.

60 Cuestionarios del sueño, depresión y Productividad e Impresión Clínica Global: Los siguientes cuestionarios se administraron como se indica a continuación.

- **Escala de Somnolencia Epworth (ESS):** ESS lo completó el sujeto en Visitas 2-10. La ESS es una evaluación subjetiva de la probabilidad de quedarse dormido en diversas situaciones.
- **Índice de gravedad del Insomnio (ISI):** el ISI lo completó el sujeto en las visitas 3, 5, 7, 9 y 10. El ISI es una evaluación subjetiva de la calidad del sueño, restedness / refreshness al levantarse, fatiga diurna, atención / concentración y la relación y trastornos del estado de ánimo.
- **Cuestionario de las limitaciones en el trabajo (WLQ):** WLQ lo completó el sujeto en las visitas 3, 5, 7, 9, y 10. El WLQ es un auto-reporte instrumento validado para medir el grado en que los problemas de salud crónicos interfieren con la capacidad para realizar funciones de trabajo, abordar el contenido del puesto de trabajo a través de una metodología a nivel de la demanda.
- **Depresión de Hamilton-17:** la HAM-D-17 se administró a través del SIRV en la selección y priorizada por un médico capacitado en las visitas 3, 7, 9, y 10.
- **SF-36:** el SF-36 lo completó el sujeto en las visitas 3, 7, 9 y 10. El SF-36 representa múltiples definiciones operativas de la salud, incluyendo la función y la disfunción, la angustia y el bienestar, informes objetivos y valoraciones subjetivas, y las dos autoevaluaciones favorables y desfavorables de estado de salud general.
- **Impresión Clínica Global (CGI):** CGI lo completó el investigador en las Visitas 3-10 El CGI es la evaluación subjetiva del investigador de la mejoría de los síntomas depresivos del sujeto. La respuesta en la CGI en la Visita 7 (semana 4 del tratamiento doble ciego) fue utilizado por el investigador para evaluar la necesidad de aumentar la dosis de fluoxetina 40 mg al día (por la mañana). Si en opinión del investigador condición del sujeto no ha mejorado en la cuestión de Mejora Global de la CGI para una puntuación de 1 (mucho mejor) o 2 (muy mejorado), el investigador le permitió aumentar la dosis de clorhidrato de fluoxetina a 40 mg.

Realización del Estudio

Criterios de inclusión:

1. El sujeto debe dar el adecuado consentimiento informado por escrito y la autorización privacidad antes de la participación en el estudio. Un sujeto femenino también debe firmar las mujeres en edad fértil Consentimiento Informado Addendum.
2. El sujeto debe entender el propósito del estudio y estar dispuesto a cumplir con el programa de estudio y los procedimientos descritos en este protocolo.
3. El sujeto debe ser de 21 a 64 años de edad (inclusive) en el día de la firma de consentimiento.
4. El sujeto debe cumplir con los criterios del DSM IV para el diagnóstico primario y principal de trastorno de depresión mayor (MDD; 296. XX), moderada (296. X2) o depresión grave sin síntomas psicóticos (296. X3) con las presencias de un único episodio (296. 2X) o un episodio recurrente (296. 3X), basado en una entrevista clínica con el investigador principal o sub-investigador (Véase más adelante las definiciones).
5. El episodio depresivo del sujeto tiene al menos 2 semanas de duración, pero no más de 6 meses.
6. El sujeto debe obtener una puntuación mínima de 14 en el D-17 de Hamilton (sin incluir los productos del sueño).
7. El sujeto debe cumplir con los criterios del DSM IV para el insomnio relacionado con el trastorno de depresión mayor y los síntomas de insomnio no deben pre-fecha de los síntomas del trastorno de depresión mayor en más de 10 semanas (Véase más adelante en las definiciones).
8. El sujeto debe informar de un tiempo de inicio del sueño de ≥ 30 minutos, y el tiempo de vigilia después del inicio del sueño de ≥ 45 minutos, y $\leq 6,5$ horas de tiempo total de sueño por lo menos tres veces a la semana durante el mes anterior.
9. La exploración física del sujeto no debe mostrar hallazgos anormales clínicos significativos (distintos de MDD) en el cribado.
10. El sujeto no debe tener ningún hallazgo de laboratorio anormal clínicamente significativo y conocido en el cribado.
11. El sujeto no debe tener anomalías en el ECG clínicamente significativas en el cribado.
12. El sujeto debe cumplir una de las siguientes condiciones:
 - El sujeto no está tomando medicamentos antidepresivos al momento de la visita 1.
 - El sujeto está tomando una dosis sub-terapéutico de la medicación psicotrópica anulado antidepresivo u otro y con la aprobación del investigador se compromete a disminuir de este medicamento, antes de la finalización de las evaluaciones de detección en la visita 1.

Criterios de exclusión

1. El sujeto de sexo femenino está embarazada, lactando o en los 6 meses después del parto.
2. El sujeto presenta sensibilidad a cualquier selectiva ISRS, zopiclona, eszopiclona o.
3. El sujeto está en opinión del investigador, en un riesgo importante de suicidio según lo determinado por una entrevista clínica por el investigador o sub-investigador.
4. El sujeto tiene antecedentes de trastorno de depresión mayor que era refractaria al tratamiento con ISRS que determine el tratamiento antidepresivo Cuestionario de Historial.
5. El sujeto tiene un diagnóstico psiquiátrico principal actual según el DSM-IV Eje I de cualquiera de los

siguientes trastornos: demencia, delirio, esquizofrenia, psicosis, otros trastornos psicóticos, trastorno distímico; trastornos bipolares; trastorno ciclotímico, otros trastornos del estado de ánimo, trastorno de pánico nocturno, trastornos de ansiedad primarios, trastornos de pánico primarios o cualquier otro trastorno psiquiátrico que comprometería la capacidad del investigador para evaluar la seguridad y la eficacia de la medicación del estudio.
 Nota: Los sujetos con trastornos de la identidad sexual y de género u otros trastornos no psicóticos del Eje I se consideraron sobre una base caso por caso (Véase más adelante para los criterios DSM-IV para el diagnóstico psiquiátrico no permitidos). Se permitió a los sujetos con TDM y un diagnóstico secundario de trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de pánico que no sean el trastorno de pánico nocturnos o trastorno afectivo estacional.

6. El sujeto tiene alguna de los siguientes diagnósticos de trastornos de la Personalidad del DSM IV Eje II: trastorno esquizotípico, esquizoide, límite de la personalidad; retraso mental o cualquier otro trastorno de la personalidad que comprometería la capacidad del investigador para evaluar la seguridad y la eficacia de la medicación del estudio.

7. El sujeto tiene dificultades para iniciar el sueño o para el mantenimiento asociado con el diagnóstico médico conocido [por ejemplo, la apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas (SPI), o el síndrome de movimientos periódicos de las piernas (MPPS)], o tiene cualquier condición que tenga o pueda afectar el sueño [(por ejemplo, dolor crónico, la hipertrofia prostática benigna (HPB)].

8. El sujeto tiene cualquier anomalía clínicamente significativa inestable médica o neurológica, enfermedad crónica inestable, o una historia de una anomalía clínicamente significativa de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, o sistemas renal.

9. El sujeto tiene un trastorno o historia de una condición (por ejemplo, mala absorción, cirugía gastrointestinal) que pueden interferir con la absorción del fármaco, la distribución, el metabolismo o la excreción.

10. El sujeto tiene antecedentes de neoplasia dentro de 5 años, o malignidad actual, a excepción de cáncer de piel no melanoma.

11. El sujeto está usando cualquiera de los medicamentos no permitidos, o no ha cumplido con el período de lavado requerido para medicamentos no permitidos se indican a continuación.

12. El sujeto tiene antecedentes de abuso de fármacos o alcohol o la dependencia en los últimos 6 meses o fármacos en orina positivo y prueba de alcohol en el cribado.

13. El sujeto participa en, ha participado en, o planes para participar en cualquier estudio de fármaco en investigación en los 30 días anteriores a la selección hasta el final de este estudio.

14. El sujeto tiene historia de trastorno del ritmo circadiano, o viaja a través de ≥ 3 zonas de tiempo sobre una base regular.

15. Se sabe que el sujeto es seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

16. El sujeto ha consumido algún fármaco conocidos o sospechosos de afectar la capacidad de depuración hepática o renal dentro de un período de 30 días anteriores a la selección.

17. El sujeto no está dispuesto a abstenerse de tomar bebidas alcohólicas durante la participación del estudio.

18. El sujeto es una rotación o tercera / noche trabajador por turnos.

19. El sujeto es un miembro del personal o familiar de un miembro del personal.

Criterios de Asignación Aleatoria

Para tener derecho a la asignación al azar, el sujeto debe haber completado un mínimo de 3 evaluaciones diarias del diario a través de IVRS durante el período de referencia.

Medications simultáneas y Restricciones

Medicamentos no permitidos

Los siguientes medicamentos se desecharon durante participación en el estudio y haber sido suspendido por períodos mínimos que se enumeran a continuación:

Clase de fármacos	Períodos de lavado *
Cualquier medicamentos antipsicóticos	30 días antes de la Visita 2
Fluoxetina	35 días antes de la finalización de las evaluaciones de cribado
Cualquier otro ISRS	14 días antes de la finalización de las evaluaciones de detección
Cualquier inhibidores de la monoaminoxidasa	14 días antes de la finalización de las evaluaciones de detección
Cualquier antidepresivos tricíclicos (TCA)	14 días antes de la finalización de las evaluaciones de detección
Cualquier inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)	14 días antes de la finalización de las evaluaciones de detección

Clase de fármacos	Períodos de lavado *
Otros antidepresivos (trazadona, nefazadona, bupropion, mirtazapina)	14 días antes de la finalización de las evaluaciones de detección
Benzodiacepinas hipnóticos sedantes o ansiolíticos	14 días antes de la Visita 2
Todos los fármacos, incluyendo el exceso de medicamentos de venta libre y suplementos de hierbas que se sabe afectan la función de encendido del sueño	14 días antes de la Visita 2
* El período de lavado se inicia después de que el sujeto ha afilado con éxito de la terapia antes y ya no es de tomar cualquiera de los medicamentos no reconocidos.	

Medicamentos concurrentes durante el estudio: se permitió el uso de medicamentos crónicos distintos a los enumerados anteriormente tomados a dosis estables durante al menos 30 días antes de la evaluación clínica de selección (visita 2). También se permitió el uso de medicamentos de libre dispensación estándar distintos a los mencionados anteriormente (analgésicos, pomadas, etc). Se aconsejó a todas las mujeres que toman anticonceptivos orales y terapia hormonal que lo hicieran a la misma hora del día todos los días durante el estudio. Instrucciones adicionales: se instruyó a los sujetos sobre no consumir alcohol durante este estudio. Los sujetos debían cenar al menos 2 horas antes de recibir la medicación de estudio doble ciego programada. Los sujetos tenían que abstenerse de conducir o utilizar maquinaria pesada en las 7 horas posteriores a la toma de la medicación del estudio doble ciego.

Fármacos y dosis

Descripción de la medicación del estudio

La eszopiclona se suministró como comprimidos de 3 mg. Los sujetos recibieron una dosis de 3 mg en un comprimido. Además de eszopiclona, el ingrediente activo, cada comprimido contenía: celulosa microcristalina, USP; fosfato de calcio anhidro, USP; croscarmelosa de sodio, USP; dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio USP. comprimidos estaban recubiertos con Opadry II. El placebo correspondiente contiene todos los ingredientes, excepto eszopiclona activa.

El clorhidrato de fluoxetina es un sólido de color blanco a blanquecino cristalino con una solubilidad de 14 mg / ml en agua. Cada cápsula contiene fluoxetina clorhidrato equivalente a 20 mg o 40 mg de fluoxetina. Las cápsulas también contenían almidón, gelatina, silicona, dióxido de titanio, óxido de hierro, y otros ingredientes inactivos.

Administración de la medicación del estudio

Kit aleatorizados, doble ciego: Los sujetos elegibles fueron aleatorizados y se les asignó un kit de doble ciego numerado que contiene 6 envases blister. Los kits se dispensaron en orden ascendente (de menor a mayor) desde los centros suministro de medicamentos a doble ciego. Cada kit contenía lo siguiente:

- Cuatro blisters claramente etiquetados con el número de visita (Visitas: 3, 4, 5 y 6). Cada blíster de cada visita 3, 4, 5, y 6 contendrá un suministro para 7 (+/- 2) días de la medicación del estudio doble ciego y cápsulas de clorhidrato de fluoxetina.
- Cuatro envases blister claramente etiquetados con el número de visita (Visitas: 7 - 20 mg de clorhidrato de fluoxetina; Visita 7-40 mg de clorhidrato de fluoxetina; Visita 8-20 mg de clorhidrato de fluoxetina y Visita 8-40 mg de clorhidrato de fluoxetina). Cada blister de la Visita 7 y la Visita 8 contendrá un suministro para 14 (+/- 2) días de la medicación del estudio doble ciego y cápsulas de clorhidrato de fluoxetina. A discreción del investigador en función de la falta de mejoría o de una mejoría mínima en la Impresión Clínica Global (valoración de ≥ 3), la dosis de fluoxetina puede aumentarse hasta 40 mg en la visita 7. Si el sujeto requiere la dosis de 40 mg de clorhidrato de fluoxetina, en la visita 7 se dispensará un blister de clorhidrato de fluoxetina 40 mg. Escoja solo una tarjeta de la visita 7 y una de la visita 8. La tarjeta de la visita 7 y la tarjeta de la visita 8 que no se utilice se guardará en el kit y se devolverá.

Lavado a ciego sencillo: los sujetos que completaron un periodo de tratamiento doble ciego de 8 semanas se introdujeron en periodo de lavado a ciego sencillo de dos semanas. En la visita 9, se proporcionó a los sujetos un envase blister que contiene un suministro para 14 (+/- 2) días de comprimidos de placebo a simple ciego y de cápsulas de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto.

Instrucciones de dosificación

Se instruyó a los sujetos a tomar una un comprimido de doble o simple ciego cada noche (al acostarse) comenzando la noche de cada visita a la consulta. Se instruyó al sujeto para que tomara una cápsula clorhidrato de fluoxetina cada mañana a partir de las visita 3. Los sujetos tenían que devolver cada envase blister en la próxima visita a la consulta. La dosis de la mañana de clorhidrato de fluoxetina el día de Visitas 4-10 debía tomarse antes de entrar en

la clínica (del envase blister de la visita anterior).

Plan de Tratamiento

5 Estandarización de la captura de datos

Constantes vitales: Para cada visita, las constantes vitales consisten en ≥ 5 minutos de reposo, la presión arterial en sedestación, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal oral o auricular.

10 ECG: Se realizó un ECG en las visitas 1, 9 y la visita 10. La recolección se inició después de 5 minutos de reposo en posición supina. Cuando sea posible, este ECG se obtuvo antes de la toma de muestras de sangre para las pruebas de laboratorio clínico.

15 Laboratorio clínico: Se obtuvieron muestras de sangre y orina para las evaluaciones clínicas de laboratorio en las visitas 1, 3, 7, 9, y 10 y se analizaron en consecuencia. El análisis incluyó Hematología: 1) recuento total de glóbulos blancos; 2) fórmula diferencial: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos; 3) hemoglobina; 4) hematocrito; 5) recuento de plaquetas; y 6) recuento de glóbulos rojos. Análisis de orina cualitativa: 1) de glucosa, 2) cetonas, 3) proteínas, y 4) sangre. Otras análisis de orina: cribado de fármacos y alcohol en orina. Los análisis de bioquímica sanguínea incluyen electrolitos, ciertas enzimas y otras pruebas como las descritas en el presente documento. Electrolitos: dióxido de carbono, calcio, cloruro, fósforo (inorgánico), potasio, sodio, y magnesio. Enzimas: fosfatasa alcalina, SGOT (AST) y SGPT (ALT). Otros: albúmina, bilirrubina (total), creatinina, glucosa, proteínas (total), nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, y T4. Otras pruebas: prueba de β -hCG en suero, de embarazo (todas las mujeres) y cortisol sérico.

25 SIRV: se instruyó a todos los sujetos en el uso del SIRV para la recogida de todos los criterios de valoración sobre el sueño y los síntomas depresivos en la visita 2. Una breve revisión se llevó a cabo en las visitas posteriores, según fuera necesario. Las siguientes evaluaciones se realizaron a través del SIRV:

- 30 • **Diario del sueño:** Todos los días por la mañana a partir de la mañana después de la visita 2 hasta la mañana después de la visita 4; la mañana de la mañana y después de las visitas 5, 6, 7, 8; A partir de la primera mañana de la última semana en DB (inicio de la semana 8) hasta la mañana de la visita 10.
- **7 elementos seleccionados de la HAM-D-17:** una vez en la mañana después de la visita 2; una vez en la mañana de visitas a la clínica 3 al 9; y una vez entre las visitas 9 y 10 aproximadamente 7 días después de la visita 9 (el primer día de la agenda diaria en la semana 9 en DB) y en la mañana de antes de la visita 10.
- 35 • **Evaluación telefónica diaria (DTA) y cuestionario de síntomas (SQ):** Todos los días la mañana a partir de la mañana después de la visita 2 hasta la mañana después de la visita 4;

La mañana después de las Visitas 5, 6, 7, 8, 9; ocho días después de la visita 9; la mañana de la visita 10. mediciones de la CdV: Todos los sujetos completaron los cuestionarios del sueño y de la calidad de vida en la clínica como se describió anteriormente. Los cuestionarios fueron revisados por personal del estudio con los sujetos solo para comprobar su cumplimentación. No se interrogó a los pacientes acerca de cualquiera de sus respuestas o sugerencias dadas sobre cómo responder a alguna de las preguntas.

45 Calendario de eventos médicos (MEC): se proporcionó a todos los sujetos un calendario de eventos médicos (MEC) que se completará a lo largo de su tiempo en el estudio. El MED se limitó a presentar un lugar para que los pacientes registraran los medicamentos que toman cada día y cualquier enfermedad, síntomas o afecciones médicas que experimentan cada día. En cada visita, el MEC fue revisado, recogido, y se dispensó un nuevo MEC.

50 Acontecimientos adversos (AA): se interrogó a los sujetos de un modo no principal sin una urgencia específica (por ejemplo, "¿Cómo te sientes?") para evaluar si están sufriendo cualquier acontecimiento adverso.

55 Medicamentos concomitantes e historial médico: El autoinforme del sujeto fue aceptable para la inclusión de todo uso concomitante de medicamentos, la historia clínica y la evaluación para la inclusión / exclusión, a excepción de cuando se obliguen procedimientos de los protocolos específicos para garantizar un reclutamiento adecuado (por ejemplo, determinados valores de laboratorio basales).

Selección (Visita 1)

60 No se realizaron procedimientos relacionados con el protocolo antes de obtener el consentimiento informado por escrito. Los sujetos fueron evaluados en la selección para determinar su elegibilidad para participar en el estudio. Todas las evaluaciones clínicas (laboratorio clínico, exploración física, ECG, etc) se completaron y las revisó el investigador antes de la Visita 2.

65 Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto antes de iniciar la disminución gradual específica del estudio de los medicamentos no permitidos. Los investigadores analizaron el proceso de disminución gradual de los

medicamentos antidepresivos con los sujetos antes de firmar el consentimiento y deben tener en cuenta la discusión en las notas de progreso en la documentación de origen. La disminución gradual de los antidepresivos u otros medicamentos psicotrópicos no permitidos se abordó con cautela teniendo en cuenta los síntomas actuales de los de depresión de los sujetos y su historia clínica y las instrucciones del prospecto del fabricante para retirar el tratamiento. En ningún caso los investigadores retiraron la terapia antidepresiva u otra terapia psicotrópica no permitida:

- 1) antes de obtener el consentimiento informado;
- 2) inadecuadamente / bruscamente adhesión a los períodos de lavado especificados en el protocolo.

Si se requiere un período de disminución gradual, se completó la visita de selección en varias fechas. En la primera visita a la consulta, se vió a los sujetos para la firma del consentimiento informado, la obtención de la historia médica y los medicamentos concomitantes. El investigador realizó un breve examen para evaluar el estado del sujeto y para evaluar el potencial del sujeto para la retirada gradual del antidepresivo u otra medicación psicotrópica no permitida. El investigador documentó la justificación para inscribir a un sujeto actualmente en la terapia antidepresiva u otra terapia psicotrópica y el plan para la retirada gradual de este medicamento en los documentos de origen. Los sujetos no completaron el cuestionario del historial del sueño o el Ham-D-17 a través del SIRV hasta el final del período de lavado. Si todos los procedimientos de selección no se terminaron dentro de los 30 días a partir de la fecha de la firma de consentimiento informado, el sujeto volvió a la clínica para firmar un nuevo Consentimiento Informado.

Los siguientes procedimientos relacionados con el estudio se llevaron a cabo en la selección:

1. Se obtuvo el consentimiento informado firmado (incluyendo una agenda para las mujeres en edad fértil, en su caso) y la autorización de privacidad del sujeto antes de realizar cualquier otro procedimiento de visita.
2. Se obtuvo un historial médico (incluyendo los antecedentes psiquiátricos), el historial del sueño, información demográfica, y el consumo de alcohol y los tratamientos anteriores para el insomnio. NOTA: Si se requirió reducción gradual de un antidepresivo u otra medicación psicotrópica no permitida, no se completó el cuestionario del historial del sueño hasta que el sujeto hubo finalizado el período de lavado.
3. Se registró al sujeto en el SIRV y se le instruyó en su uso. El sujeto completó la escala de Hamilton-D-17 a través del SIRV para evaluar los síntomas de depresión. NOTA: Si se retira gradualmente la medicación psicotrópica o antidepresiva no permitida, no se completó el Ham-D-17 hasta que el sujeto hubo finalizado el período de lavado.
4. Se registraron todas las medicaciones concurrentes, incluyendo las OTC y los complementos de salud y dietéticos, tomados en los 30 días previos; se completó el cuestionario del historial de tratamiento antidepresivo para evaluar la respuesta anterior a los antidepresivos.
5. Se realizó una exploración física, incluyendo un breve examen neurológico (excluyendo genitourinario, mama y rectal).
6. Se midieron las constantes vitales (sentado), y la altura y el peso.
7. Se realizó un ECG de 12 derivaciones
8. Se obtuvo una muestra de sangre para análisis clínicos de laboratorio (incluyendo hematología, química y una prueba de embarazo en suero para todas las mujeres), y muestras de orina para análisis de orina y cribado de alcohol y fármacos en orina.
9. Se revisaron todos los criterios de inclusión y exclusión.
10. Se emitió el MEC para todos los sujetos y se instruyó al sujeto sobre su uso.
11. Visita 2 en 5-14 días programada

Visita 2 (inicio del período de referencia)

La Visita 2 se produjo 5-14 días después de la visita 1. Los sujetos comienzan a usar el IVRS diariamente hasta la visita 4 después de esta visita. Se realizaron los siguientes procedimientos relacionados con el estudio:

1. Revisión de todos los criterios de inclusión y exclusión, incluyendo las evaluaciones de laboratorio clínico y la puntuación IVRS HAM-D-17.
2. Los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y exclusión completaron el cuestionario ESS antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. El cuestionario fue revisado por completo por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
3. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la visita 1 y visita 2.
4. Constantes vitales (sentado) y peso obtenidos.
5. Sujetos instruidos sobre el uso del IVRS. Los sujetos comenzarán IVRS llama en la mañana siguiente la visita 2 y continuarán llamadas diarias por dos semanas hasta que visita 4.
6. MEC presentado e instruido el sujeto sobre su uso.
7. Visita 3 en 3-7 días programados.

Visita 3 (aleatorización; al inicio del periodo de tratamiento doble ciego)

La Visita 3 se produjo 3-7 días después de la visita 2. La primera dosis offluoxetine clorhidrato 20 mg se administra en una clínica en la visita 3. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La primera dosis de la medicación del estudio doble ciego se administró a la hora de acostarse en el día de la visita 3. Dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la visita 2 y la visita 3.
2. Criterios de aleatorización revisados.
3. Los sujetos que cumplen todos los criterios de asignación al azar completaron el ESS, ISI, WLQ, y SF-36 antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. Los cuestionarios fueron revisados para su integridad por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
4. Un médico experimentado aplicó la Hamilton-D-17 para evaluar los síntomas de depresión.
5. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto.
6. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
7. Obtenidas muestras de sangre y orina para las evaluaciones clínicas de laboratorio, incluyendo análisis de orina, orina de fármacos y alcohol de pantalla, y las pruebas de embarazo en suero para todas las mujeres.
8. Asignado un número al azar y dispensar la Visita 3 pack doble ciego ampolla del kit de la aleatorización instruido al sujeto a comenzar a tomar un comprimido de doble ciego todas las noches a la hora de dormir y uno fluoxetina clorhidrato 20 mg cápsula al día (por la mañana). La primera dosis de clorhidrato de fluoxetina fue tomada en la clínica. La primera dosis de la medicación del estudio doble ciego se administró a la hora de acostarse en el día de la visita 3.
9. Revisado el uso de IVRS y el calendario para llamar. Los sujetos continuaron diario IVRS llama de la mañana hasta la visita 4.
10. Emitido el MEC e instruido el sujeto sobre su uso.
11. Visita 4 de 7 (+/- 2) días programada.

Visita 4 (doble-ciego Semana Tratamiento 1)

La Visita 4 se produjo 7 (+/- 2) días después de la visita 3. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. Dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la visita 3 y visita 4.
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 3 (clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y el cumplimiento sujeto opinión.
3. Los sujetos completaron el cuestionario ESS antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. El cuestionario fue revisado por completo por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
4. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto.
5. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
6. Dispensado el envase blíster doble ciego en la Visita 4 e instruido al sujeto a tomar un comprimido de doble ciego nocturno (al acostarse) y uno abierto clorhidrato de fluoxetina 20 mg cápsula al día (por la mañana).
7. Revisado el uso del IVRS y el calendario para llamar. Los sujetos llamaron la IVRS en la mañana de la visita 5 (antes de venir a la visita).
8. Emitido MEC e instruido al sujeto sobre su uso.
9. Visita 5 de 7 (+/- 2) días programada.

Visita 5 (doble-ciego Tratamiento Semana 2)

La Visita 5 se produjo 7 (+/- 2) días después de la visita 4. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la visita 4 y visita 5.
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 4 (clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y el cumplimiento sujeto opinión.
3. Los sujetos completaron los cuestionarios ESS, ISI, y WLQ antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. Los cuestionarios fueron revisados para su integridad por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.

4. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto.
5. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
6. Dispensado el envase blíster del fármaco doble ciego de la visita 5 e instruido al sujeto a tomar un comprimido cada noche (al acostarse) y uno abierto fluoxetina clorhidrato 20 mg cápsula al día (por la mañana).
7. Revisado e uso del IVRS y el calendario para llamar. Los sujetos llamaron la IVRS la mañana después de esta visita y en la mañana de la visita 6 (antes de la visita).
8. Emitido el MEC e instruido al sujeto sobre su uso.
9. Visita 6 en 7 (+/- 2) días programada.

10 **Visita 6 (doble-ciego Semana Tratamiento 3)**

La Visita 6 se produjo 7 (+/- 2) días después de la visita 5. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

- 15 1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre el 5 y Visita Visita 6.
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 5 (clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y el cumplimiento sujeto opinión.
- 20 3. Los sujetos completaron el cuestionario ESS antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. El cuestionario fue revisado por completo por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
4. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto.
5. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
- 25 6. Dispensado el envase blíster del fármaco doble ciego de la visita 6. Instruido el objeto de tomar un comprimido de doble ciego nocturno (al acostarse) y uno abierto clorhidrato de fluoxetina 20 mg cápsula al día (por la mañana).
7. Revisado el uso del IVRS y el calendario para llamar. Los sujetos llamaron la IVRS la mañana después de esta visita y en la mañana de la visita 7 (antes de la visita).
- 30 8. Emitido el MEC e instruido el sujeto sobre su uso.
9. Visita 7 en 7 (+/- 2) días programada.

Visita 7 (doble-ciego semana 4 de tratamiento)

35 La Visita 7 se produjo 7 (+/- 2) días después de la visita 6. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

- 40 1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre el 6 y visita visita 7.
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 6(clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y revisión del cumplimiento por el sujeto.
3. Los sujetos completaron la ESS, ISI, WLQ, y SF-36 antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. Los cuestionarios fueron revisados para su integridad por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
- 45 4. Un médico formado aplicó la Hamilton-D-17 para evaluar los síntomas de depresión.
5. El investigador completó la Impresión Clínica Global. Si en opinión investigadores síntomas depresivos de los sujetos no habían mejorado más allá de una mejora mínima (valoración de ≥ 3), el investigador podría aumentar la dosis de clorhidrato de fluoxetina 40 mg al día (por la mañana). Si se requiere un aumento de la dosis de fluoxetina, el investigador dispensa el pack doble ciego blister que contiene la dosis de 40 mg de fluoxetina.
- 50 6. Dispensado el envase blíster adecuado del fármaco doble ciego de la visita 7 e instruido al sujeto de tomar un comprimido de doble ciego nocturno (al acostarse) y clorhidrato de fluoxetina sola etiqueta abierta de 20 mg o 40 mg cápsula al día (por la mañana). Nota: solo una visita 7 tarjeta de la ampolla se dispensó.
7. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
- 55 8. Obtenidas muestras de sangre y orina para las evaluaciones clínicas de laboratorio, incluyendo análisis de orina, orina de fármacos y alcohol de pantalla, y un suero pruebas de embarazo a todas las mujeres.
9. Revisado el uso del IVRSy el calendario para llamar. Los sujetos llaman el IVRS la mañana después de esta visita y en la mañana de la visita 8 (antes de la visita).
- 60 10. Emitido EL MEC e instruido el sujeto sobre su uso.
11. Visita 8 en 14 (+/- 2) días programada.

Visita 8 (doble-ciego Tratamiento Semana 6)

65 La Visita 8 se produjo 14 (+/- 2) días después de la visita 7. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la visita 9.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la Visita 7 y visita 8.
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 7 (clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y el cumplimiento sujeto opinión.
3. Los sujetos completaron el cuestionario ESS antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. El cuestionario fue revisado por completo por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
4. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto.
5. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
6. Dispensado el envase blíster de doble ciego de la visita 8 (20 mg o 40 mg de clorhidrato de fluoxetina) e instruido al sujeto a tomar un comprimido de doble ciego nocturno (al acostarse) y clorhidrato de fluoxetina uno abierto 20 o 40 mg cápsula al día (por la mañana).
7. Revisado el uso del IVRSy el calendario para llamar. Los sujetos llamaron la IVRS la mañana después de esta visita y se reanudaron las llamadas al día de la semana siguiente visita 8 hasta la mañana de la visita 10 (antes de la visita).
8. Emitido el MEC e instruido el sujeto sobre su uso.
9. Visita 9 en 14 (+/- 2) días programada.

Visita 9 (Fin de tratamiento doble ciego de la semana 8)

La Visita 9 se produjo 14 (+/- 2) días después de la visita 8. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la noche antes de la visita 9.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que pueda haber ocurrido entre visita y visita 7 8 -
2. Recogido el envase blíster del fármaco del estudio de la visita 8 (clorhidrato de fluoxetina y doble ciego) y revisión del cumplimiento por el sujeto.
3. Los sujetos completaron la ESS, ISI, WLQ, y SF-36 antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. El cuestionario se revisaron por completo por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió a la materia para la terminación
4. Un médico formado aplicó la escala Hamilton-D-17 para evaluar los síntomas de depresión.
5. El investigador completó la Impresión Clínica Global Ofthe síntomas de la depresión del sujeto
6. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
7. Obtenido el ECG estándar de 12 derivaciones.
8. Obtenidas muestras de sangre y orina para las evaluaciones clínicas de laboratorio, incluyendo análisis de orina, orina de fármacos y alcohol de pantalla, prueba de embarazo en suero en todas las mujeres.
9. Realizada la exploración física de final del tratamiento para evaluar los cambios que han ocurrido desde la visita 1.
10. Dispensado el envase blíster con placebo y ciego sencillo de la visita 9 (el blíster contiene 20 mg o 40 mg de clorhidrato de fluoxetina) y dio instrucciones al objeto de seguir tomando un comprimido simple ciego nocturno (al acostarse) y uno abiertos clorhidrato de fluoxetina 20 mg o cápsula de 40 mg al día (por la mañana).
11. Revisado el uso del IVRSy el calendario para llamar. Los sujetos llamaron la IVRS todos los días hasta la mañana de la visita 10.
12. Emitido EL MEC e instruido el sujeto sobre su uso.
13. Programada la visita 10 en 14 (+/- 2) días.

Visita 10 (final del estudio)

La Visita 10 se produjo 14 (+/- 2) días después de la visita 9. La administración de clorhidrato de fluoxetina en régimen abierto (por la mañana) continuó a diario hasta la visita 10. La dosificación doble ciego (al acostarse) continuó todas las noches hasta la Visita 9. El sujeto completó la evaluación final IVRS en la mañana de la visita 10.

1. Recopilados y revisados los MEC. Registrados todos los cambios en los medicamentos concurrentes, incluyendo OTC y la salud y los suplementos dietéticos, y AA que se hayan producido entre la visita 9 y visita 10.
2. Recogido el envas eblíster de la visita 9 y revisión del cumplimiento del sujeto.
3. Los sujetos completaron la ESS, ISI, WLQ, y SF-36 antes de realizar cualquier otro procedimiento relacionado con el estudio. Los cuestionarios fueron revisados para su integridad por el personal del estudio. Cualquier elemento dejado en blanco se devolvió al sujeto para su conclusión.
4. Un médico capacitado administró la escala Hamilton-D-17 para evaluar los síntomas de depresión.
5. El investigador completó la Impresión Clínica Global de los síntomas de depresión del sujeto
6. Obtenidas las constantes vitales (sentado) y el peso.
7. Obtenido un ECG estándar de 12 derivaciones.
8. Obtenidas muestras de sangre y orina para las evaluaciones clínicas de laboratorio, incluyendo análisis de orina, orina de fármacos y alcohol de pantalla, las pruebas de embarazo en suero en todas las mujeres.

Interrupción y sustitución de los sujetos

Los sujetos en este estudio fueron retirados por cualquiera de las siguientes razones: 1) las reacciones adversas; 2) violaciones de protocolo; 3) la revocación del consentimiento; 4) perdieron durante el seguimiento; 5) el fracaso del tratamiento; 6) no cumple con los criterios de inclusión / exclusión / asignación al azar; 7) otros. Todos los sujetos antes de tiempo la interrupción de la prueba durante el periodo doble ciego, sin importar la causa, fueron vistos por el fin de la evaluación de Estudio, a la que visita el tiempo se realizaron 9 procedimientos 1. 9. Los sujetos que interrumpieron temprano por alguna razón fueron reemplazados.

10 EstadísticasDiseño general

15 Este es un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos de la eficacia y seguridad de eszopiclona en el tratamiento de sujetos con diagnóstico de trastorno de depresión mayor asociado con el insomnio. Aproximadamente 600 sujetos fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir uno de los dos tratamientos, eszopiclona 3 mg o placebo, durante ocho semanas en un diseño doble ciego.

20 Variables de análisis

Los criterios de valoración de la eficacia primarios y secundarios se han descrito anteriormente.

Análisis de Poblaciones

25 La población Intención de Tratar (ITT) incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio. Todos los análisis se realizaron utilizando esta población.

Análisis de Datos

30 Las variables continuas se resumieron utilizando estadística descriptiva, incluyendo el número de sujetos, media, desviación típica, mínimo, 25^o percentil, mediana, 75^o percentil, y el máximo. Para las variables categóricas, resúmenes incluyeron recuentos de los sujetos y porcentajes. Basal se definió como el último valor no perdido antes de la primera dosis de la medicación del estudio. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos caras y se llevaron a cabo en el nivel de significación del 5 %, a menos que se especifique lo contrario.

35 Para facilitar la evaluación de los efectos de sitio y el tratamiento por interacciones de sitio para el análisis de los datos de eficacia, todos los sitios con menos de 3 sujetos por grupo de tratamiento fueron clasificados de acuerdo al número de sujetos asignados al azar. Estos sitios se agruparon juntos secuencialmente, comenzando con el sitio que tiene el menor número de sujetos (rango más bajo), hasta que se formó un sitio de pseudo que cumpla con los 3 sujetos por grupo de tratamiento criterio. A continuación, un segundo sitio de pseudo fue formado por la combinación de los sitios de la siguiente más baja graduación hasta que se cumplan los 3 sujetos por los criterios del grupo de tratamiento, y así sucesivamente. Si el pseudo-final del sitio creado no cumplía con los 3 sujetos por criterio de grupo de tratamiento, y luego se combinó con la anterior pseudo-sitio creado.

45 Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con SAS versión 8. 2 o superior. Todos los valores de p se informó de que cuatro puntos decimales con valores de p inferior a 0,0001 informó en <0,0001. Disposición del sujeto y exposición al fármaco: La disposición del sujeto se resumió y presentada para el número y porcentaje de sujetos, que fueron seleccionados y aleatorizados, recibió tratamiento, completaron el estudio, y se interrumpió temprano (incluidas las razones de las interrupciones). Para cada sujeto, el número de dosis tomadas fue calculado a partir de los registros de dispensación del fármaco del estudio y la rendición de cuentas de CRF obtenidos en cada visita, en el supuesto de que los sujetos tomaron su medicación medicamento en estudio de manera uniforme a lo largo de los períodos comprendidos entre-visitas. El grado de exposición a la medicación doble ciego, así como el número de dosis tomadas durante el periodo de tratamiento doble ciego se resumió con la estadística descriptiva y presentados por grupo de tratamiento.

55 Desviaciones importantes del protocolo: las desviaciones importantes del protocolo (DIP) que se revisaron incluyen, entre otras, los sujetos que:

- No cumplieron los criterios de inclusión / exclusión o la elegibilidad no se verificó adecuadamente
- No cumplieron los criterios de elegibilidad de basal
- Han recibido cualquier medicación concomitante post-basal anulado
- Han desarrollado criterios de abstinencia, pero no fueron retirados
- Han recibido menos del 80 % o más del 120 % de la dosis prescrita o tenía otro error de dosificación que sería probable que el impacto de medidas de resultado de eficacia

65

Los potencialmente importantes desviaciones del protocolo se identificaron poco antes de bloqueo y tratamiento de bases de datos desenmascaramiento mediante programación (por ejemplo, la inclusión / exclusión criterios de violaciones, evaluación de la conformidad) o mediante la revisión de los listados de datos de tratamiento ciego (por ejemplo, comentarios del investigador, los medicamentos concomitantes). El personal apropiado (incluyendo, como mínimo, un MD y un experto en bioestadística) revisaron la lista de IPDs potenciales para identificar que las desviaciones del protocolo será considerado IPDs. Se documentó la lista definitiva de IPDs y utiliza para generar una lista de datos.

Características demográficas y basales: Características demográficas y basales, como la edad, el género, la raza, la altura, el peso, así como los parámetros del ciclo del sueño, se resumieron utilizando estadística descriptiva. Las variables continuas se compararon entre los grupos de tratamiento mediante un modelo ANOVA con efectos fijos para el tratamiento y el sitio, mientras que las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la asociación general de control para el sitio. La historia del sueño fue resumida por grupo de tratamiento.

Análisis de la eficacia: Análisis de eficacia se realizaron utilizando la población ITT. Todos los parámetros del sueño subjetivos evaluados a través del IVRS se resumieron descriptivamente (n, media, SD, mínimo, 25 percentil, mediana, 75 percentil y máximo) en cada semana y fueron presentados por el grupo de tratamiento.

Análisis primario: El análisis primario se realizó usando la población ITT para la variable de eficacia primaria, media WASO durante la primera semana de la medicación de doble ciego. Este criterio de valoración se calcula promediando los valores WASO diarios obtenidos a través de IVRS de la visita 3 a 4 Visita. El análisis se realizó utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó en los datos de rango transformadas, utilizando el procedimiento MIXED de SAS. La función de distribución acumulativa mediante tratamiento se representó gráficamente. Análisis secundarios clave: Un análisis del tiempo hasta la aparición de un 30 % la respuesta antidepresiva, que se define como el tiempo desde la visita 3 a la primera de dos puntos sucesivos de tiempo de evaluación clínica donde el sujeto logró una reducción ≥ 30 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Bech) puntuación se analizó utilizando LIFETEST PROC dentro SAS. Se presentaron el número de sujetos con la respuesta antidepresiva, y el número de sujetos censurados para cada tratamiento, junto con uno menos las estimaciones de Kaplan-Meier. Sujetos sin una respuesta antidepresiva de reducción ≥ 30 % en la HAM-D-6 (Bech) puntuación de al menos dos puntos de tiempo de evaluación sucesiva fueron censurados en el mínimo de la final del estudio o al final del tratamiento doble ciego + 14 días. Además, se informó el valor de p de la prueba de log-rank para la igualdad de las curvas de supervivencia a través de los tratamientos y se produjo una parcela de tiempo hasta la aparición (uno menos estimación de Kaplan-Meier). El porcentaje de individuos que alcanzaron la respuesta antidepresiva, definida como una reducción ≥ 30 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Bech) puntuación de al menos dos evaluaciones clínicas sucesivas también se analizó utilizando un modelo de regresión logística con el tratamiento y el sitio como efectos fijos.

Otros análisis secundarios: el análisis de los parámetros del sueño subjetivos secundarias, el 1, 2, 3, 4, 6 y 8 semanas después de la aleatorización y doble ciego promedios de WASO (excepto la semana 1 medio, que es la variable principal de eficacia), TST, SL, media del número de despertares, la profundidad y la calidad del sueño, el estado de alerta durante el día, la capacidad de concentración, el bienestar físico y la capacidad de la función se llevó a cabo en los datos de rango transformadas utilizando el mismo método que para el análisis primario.

El análisis del tiempo hasta la aparición de un 50 % la respuesta antidepresiva, que se define como el tiempo desde la visita 3 a la primera de dos puntos sucesivos de tiempo de evaluación clínica donde el sujeto logra una reducción ≥ 50 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Bech) puntuación se analizó utilizando el mismo método que para el análisis secundario de claves basado en un 30 % la respuesta antidepresiva. Una respuesta antidepresiva 50 %, definida como ≥ 50 % de reducción respecto al valor basal en la puntuación HAM-D-6 (Bech) durante al menos dos evaluaciones clínicas sucesivas también se analizó utilizando un modelo de regresión logística con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. Estos análisis se repitieron utilizando tanto la reducción ≥ 30 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Maier) y la reducción de ≥ 50 % del valor inicial en la HAM-D-6 (Maier) como los criterios utilizados para definir la respuesta antidepresiva.

El cambio desde el inicio de cada uno, visita post-tratamiento doble ciego en la puntuación HAM-D-17, así como el cambio desde el inicio de cada evaluación, después del tratamiento doble ciego, semanal en la HAM-D-6 (Bech) las puntuaciones y-D-6 HAM puntuaciones (Maier) se presentan de manera descriptiva (n, media, mediana, desviación típica, mínimo, 25 percentil, mediana, 75 percentil, y máxima) por tratamiento. Las comparaciones de tratamientos se realizaron en cada punto de tiempo evaluado. El análisis comparó el grupo eszopiclona 3 mg al placebo utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Las comparaciones de tratamientos se realizaron en la Media síntomas Cuestionario (SQ) Puntuación obtenida en la Semana 1, definido como el promedio de las calificaciones SQ diarias obtenidas a través del SIRV de la visita 3 a 4 Visita el uso de un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como fijo efectos. La media de la evaluación telefónica diaria (DTA) Las puntuaciones en la Semana 1, definido como el promedio de las

puntuaciones DTA diarios obtenidos a través de SIRV de la visita 3 a la visita 4. Visita se analizaron utilizando el mismo método que para la puntuación SQ de la semana 1. Las puntuaciones de SQ y DTA también se resumieron descriptivamente en cada punto de tiempo evaluado, con comparaciones de tratamientos realizados en las Semanas 2, 3, 4, 6 y 8, utilizando el mismo método que para la puntuación SQ Semana 1.

Todo parámetros de calidad de vida y la productividad se resumieron de forma descriptiva en cada punto de tiempo evaluado para el periodo de tratamiento doble ciego y fueron presentados por el tratamiento. Se llevaron a cabo comparaciones de tratamiento en cada punto de tiempo evaluado usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos.

Análisis de rebote y síndrome de abstinencia: La aparición de insomnio de rebote y síndrome de abstinencia se evaluó para WASO, TST, y SL. Para cada parámetro del sueño, el valor de referencia se calcula promediando los valores obtenidos a partir de IVRS para el período SB (es decir, Visita 2 a Visita 3). El cambio desde el inicio de cada evaluación IVRS postratamiento obtenido durante el período de lavado simple ciego (Visita 9 to Visit 10), así como el promedio de las evaluaciones de período de lavado, se calcula. Estadística descriptiva (media, desviación típica, mínimo, 25^o percentil, mediana, 75^o percentil y máximo) fueron presentados por tratamiento en cada punto de tiempo. Una prueba de rangos con signo de Wilcoxon se realizó para cada grupo de tratamiento para evaluar si la distribución de los cambios del valor inicial se centra en cero. Además, se realizaron comparaciones entre grupos para estos cambios-de-basal las variables utilizando el mismo procedimiento que para el análisis primario.

Los mismos análisis se realizaron para el cambio desde el final del tratamiento a cada noche del período de lavado, así como para el cambio desde el final del tratamiento a la media (es decir, valor durante la última semana de tratamiento doble ciego media) durante el período de lavado.

Evaluación de rebote y la retirada también se realizó para las medidas de depresión, HAM-D-17, HAM-D-6 (Bech), HAM-D-6 (Maier), SQ y DTA. Basal se define como el valor de la visita 3 de la HAM-D-17, las puntuaciones promedio simple ciego de la visita 2 y la visita 3 de HAM-D-6 (Bech) y HAM-D-6 (Maier) y el promedio valores de diarios obtenidos a través de IVRS durante el período a simple ciego (de la visita 2 a Visita 3) para SQ y DTA. El cambio desde el inicio de la visita 10 en la HAM-D-17 de la puntuación, y el cambio desde el inicio de cada evaluación post-tratamiento obtenido durante el período de lavado simple ciego (Visita 9 para visitar 10) se calculó para todas las otras medidas de depresión. Estadística descriptiva (media, desviación típica, mínimo, 25^o percentil, mediana, 75^o percentil y máxima) fue presentado por tratamiento en cada punto de tiempo. Una prueba de rangos con signo de Wilcoxon se realizó para cada grupo de tratamiento para evaluar si la distribución de los cambios del valor inicial se centra en cero. Además, se llevarán a cabo las comparaciones entre grupos para estos cambios-de-basal variables mediante un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos.

Los mismos análisis se realizaron para el cambio del final del tratamiento (es decir, el valor obtenido durante la última semana de tratamiento doble ciego) para el período de lavado (Visita 10). Los análisis exploratorios: El modelo completo ANOVA incluyendo tratamiento por interacción sitio fue utilizado para el análisis exploratorio de la homogeneidad de respuesta de los sitios de investigación utilizando el las variables del sueño subjetivos secundarios para la población por intención de tratar y primaria. Si la interacción es estadísticamente significativa al nivel 0,10 significación, análisis adicionales serán completados para explorar más a fondo esta interacción.

También se realizaron comparaciones de tratamientos (eszopiclona 3 mg versus placebo), utilizando un modelo ANOVA con el tratamiento, el sitio y la basal como efectos fijos para la Semana 1 promedio de WASO, TST, y SL. Basal se define como el promedio de los valores obtenidos IVRS diarias entre la visita 2 y la visita 3. WASO y SL, los valores de registro se transformó antes de promediar.

Un análisis explorar el tiempo de aparición de la respuesta antidepresiva se realizó en un subconjunto de aquellos sujetos que tuvieron una respuesta antidepresiva 30 %, que se define como el tiempo desde la visita 3 a la primera de dos puntos sucesivos de tiempo de evaluación clínica donde el sujeto consigue una reducción ≥ 30 % respecto al valor basal en la puntuación HAM-D-6 (Bech). El número de sujetos con respuesta antidepresiva se presentó junto con uno menos la estimación de Kaplan-Meier (que en este caso, serían las proporciones de la muestra de sujetos con tiempos de respuesta mayores que t). Además, se informó el valor de p de la prueba de log-rank para la igualdad de las curvas de supervivencia a través de tratamientos y un tiempo de inicio parcela (uno menos estimación de Kaplan-Meier) fue producido. Este análisis se repitió para una respuesta antidepresiva 50 % en el uso de una reducción ≥ 50 % en el HAM-D-6 (Bech), y un 30 % y 50 % la respuesta antidepresiva en el HAM-D-6 (Maier) como el criterios utilizados para definir la respuesta antidepresiva.

Acontecimientos adversos: Todos los acontecimientos adversos fueron codificados utilizando el diccionario COSTART (Coding Symbols for a thesaurus of Adverse Event Terms; versión 5. 0, 1995). Las experiencias adversas que aparecen durante el tratamiento se definieron como 1) AA que se produjeron o empeoraron (aumentaron en gravedad y / o frecuencia) en o después de la primera dosis de la medicación del estudio, 2) las reacciones adversas con que faltan unos datos de inicio y una fecha tope en o después del primero dosis de la medicación del estudio, o 3) AA de los que falta la fecha de inicio y de finalización. Los AA que aparecen durante el tratamiento se resumieron por tratamiento y por sistema corporal COSTARTy por término preferido. Los AA que se produjeron dentro de los 14

días después de la interrupción del tratamiento se consideraron AA que aparecieron durante el tratamiento.

Las siguientes experiencias adversas que aparecen durante el tratamiento se resumieron y presentaron por grupo de tratamiento y por sistema corporal COSTART y término preferido:

- 5
- Todos los acontecimientos adversos (incluyendo el número de acontecimientos y la incidencia en el sujeto
 - AA por Gravedad (leve, moderada, severa)
 - AA por relación con el tratamiento (no relacionada, desconocido, posible, probable o definitivo)
- 10 Las siguientes convenciones se siguieron en el resumen de acontecimientos adversos:
- Para resúmenes de incidencia del sujeto, cada sujeto se contará una sola vez dentro de cada sistema del cuerpo y dentro de cada término preferido.
 - Si un sujeto notifica más de un acontecimiento adverso dentro de un término preferido y / o un sistema del cuerpo, el acontecimiento adverso con la gravedad más alto conocido dentro de cada sistema del cuerpo y dentro de cada término preferido será incluida en los resúmenes de la gravedad.
 - Para los resúmenes por relación con la medicación del estudio, el acontecimiento adverso se informó mediante la relación más fuerte dentro de cada sistema del cuerpo y dentro de cada término preferido (EA con relación desconocida serán considerados "más relacionado" que acontecimientos no relacionados con el fármaco del estudio).
- 15
- 20

La aparición de todos los nuevos acontecimientos adversos tras la interrupción del tratamiento o los que se han producido un día después de la última dosis del fármaco del estudio hasta el final del estudio se resumió y presentó por el grupo de tratamiento. Para cada sujeto, un acontecimiento adverso se considera un nuevo acontecimiento si el sujeto no experimenta ese acontecimiento durante el tratamiento o el acontecimiento empeora en intensidad después del final del tratamiento.

25

Evaluaciones subjetivas y Cuestionarios

30 Escala de Somnolencia de Epworth: La prueba Escala de Somnolencia Epworth pide a los pacientes que la probabilidad que existe para dormirse o quedarse dormido, a diferencia de la sensación cansada, en las siguientes situaciones: a) estar y lectura, b) viendo televisión, c) sentado inactivo en un público lugar, por ejemplo, el teatro o reunión, d) como pasajero en un auto durante 1 hora sin interrupción, e) que se acuesta a descansar en la tarde, f) sentado y hablando con alguien, g) que se sienta en silencio después del almuerzo (cuando 'he tenido nada de alcohol), y h) en un tiempo coche parado en trafice durante unos minutos. Los pacientes califican su probabilidad de quedarse dormido o dormir según seleccionando uno de los siguientes: 1) nunca dormir, 2) Poca probabilidad de explicación, 3) moderada posibilidad de explicación, o 4) alta probabilidad de explicación.

35

40 Índice de gravedad del insomnio: La prueba de índice de gravedad del insomnio es una serie de trece preguntas (Véase Figura 14) que se utilizan para evaluar el insomnio.

Cuestionario de las limitaciones del trabajo: El cuestionario limitaciones en el trabajo es una serie de preguntas utilizadas para evaluar cómo la salud del paciente ha afectado su trabajo. En la primera parte del cuestionario, los pacientes se les pidió que indicaran qué tan satisfechos están con a) las escuelas locales, y b) su departamento de policía local. Los pacientes indican que son 1) nada satisfecho, 2) moderadamente satisfechos, o 3) muy satisfecho. En la Parte II del cuestionario, los pacientes se les pide 25 preguntas relacionadas con el trabajo performace. En primer lugar, los pacientes se les preguntó cuánto de las veces en las últimas dos semanas hizo su salud física o problemas emocionales hacen que sea difícil para ellos hacer lo siguiente: a) trabajar el número de horas requeridas, b) ponerse en marcha fácilmente al principio de la jornada de trabajo, c) iniciar en su trabajo tan pronto como llegamos en el trabajo, d) hacer su trabajo sin detenerse a tomar descansos o descansa, o e) se adhieren a una rutina u horario. En segundo lugar, los pacientes se les preguntó cuánto de las veces en las últimas dos semanas las que la posibilidad de hacer lo siguiente sin dificultad causada por la salud física o problemas emocionales: a) caminar o moverse por distintos lugares de trabajo (por ejemplo, ir a las reuniones) b) levantar, transportar o también objetos en el trabajo de más de 10 libras., c) sentarse, pararse, o permanecer en una misma posición por más de 15 minutos durante el trabajo, d) repetir los mismos movimientos una y otra vez durante el trabajo, e) doblar, girar, o alcanzar durante el trabajo, o f) utilizan herramientas o equipos de mano (por ejemplo, un teléfono, la pluma, el teclado, el ratón del ordenador, taladro, secador de pelo, o una lijadora). En tercer lugar, los pacientes se les preguntó cómo gran parte del tiempo en las últimas dos semanas hicieron su salud física o problemas emocionales hacen que sea difícil para hacer lo siguiente: a) mantener su mente en su trabajo, b) pensar con claridad cuando se trabaja, c) hacer el trabajo cuidadosamente, d) concentrarse en su, e) Trabajo sin perder su tren de pensamiento, o f) leer o usar sus ojos cuando se trabaja con facilidad. En cuarto lugar, los pacientes se les preguntó cómo gran parte del tiempo en las últimas dos semanas hicieron su salud física o problemas emocionales hacen que sea difícil para hacer lo siguiente: a) hablar con la gente en persona, en las reuniones o en el teléfono, b) controlar su temperamento alrededor de la gente cuando se trabaja, o c) ayudar a otras personas a realizar su trabajo. En quinto lugar, los pacientes se les preguntó cómo gran parte del tiempo en las últimas dos semanas

45

50

55

60

65

hicieron su salud psíquica o problemas emocionales hacen que sea difícil para hacer lo siguiente: a) manejar la carga de trabajo, b) trabajar lo suficientemente rápido, c) el trabajo acabado a tiempo, d) hacer su trabajo sin cometer errores, o e) siente que ha hecho lo que eres capaz de hacer. Los pacientes responden a las preguntas antes mencionadas por lo que indica una de las siguientes respuestas: 1) Todo el tiempo (100 %), 2) la mayor parte del tiempo, 3) una parte del tiempo (alrededor del 50 %), 4) un poco ligera de el tiempo, 5) ninguna de las veces (0 %), o 6) no se aplica a mi trabajo.

Encuesta de salud aguda: La Encuesta de Salud aguda es una serie de once preguntas (Vea las figuras 15 y 16) respondidas por el paciente para evaluar cómo perciben su salud.

Escala de puntuación de la depresión de Hamilton (HAM-D 17): Durante este análisis, un profesional médico evalúa al paciente de acuerdo a diecisiete criterios de selección de la respuesta que mejor caracteriza el comportamiento del paciente durante la última semana. Los criterios y las respuestas se basan en lo descrito en Br. J. Soc. Clin. Psychol. 6: 278-296 (1967) y se reproducen a continuación. Pregunta 1: Estado de ánimo deprimido (tristeza, desesperado, impotente, sin valor); Respuesta: 0-Ausente, estados emocionales 1- Estas sensaciones solo se indican en el cuestionario, 2- Estos estados emocionales se notificaron verbalmente de forma espontánea, 3- Comunica estados emocionales no verbalmente, es decir, mediante la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia a llorar, o 4 el paciente informa prácticamente solo estos estados emocionales en su comunicación verbal y no verbal espontánea. Pregunta 2: Sentimiento de culpa; Respuesta: 0-Ausente, 1 Auto-reproche, siente que decepciona a las personas, 2-Ideas de culpa o rumiación o errores pasados o malas acciones, 3- enfermedad actual es un castigo y / o tiene delirios de culpa, o 4- oye voces y / o experimenta alucinaciones visuales acusatorias o de denuncia que le amenazan. Pregunta 3: El suicidio; Respuesta: 0-Ausente, 1-Siente que la vida no vale la pena vivirla, 2-Desea estar muerto o cualquier pensamiento de una posible muerte de uno mismo, 3- Ideas o gestos de suicidio, 4- Intentos de suicidio (cualquier intento serio puntúa 4). Pregunta 4: El insomnio temprano; Respuesta: 0-Ninguna dificultad para conciliar el sueño; 1-Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño - es decir, más de media hora; o 2- se queja de dificultad para conciliar el sueño cada noche. Pregunta 5: Insomnio medio; Respuesta: 0-Ninguna dificultad, 1-paciente se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche, o 2-Se despierta durante la noche - cualquier salida de la cama puntúa 2 (excepto orinar). Pregunta 6: El insomnio tardío; Respuesta: 0-Ninguna dificultad, 1-Se despierta en las primeras horas de la mañana, pero se vuelve a dormir, o 2-Incapaz de conciliar el sueño de nuevo si se levanta de la cama. Pregunta 7: El trabajo y las actividades; Respuesta: 0-Ninguna dificultad, 1-Los pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad en relación con actividades, trabajo o aficiones; 2-Pérdida de interés en actividades, aficiones o el trabajo - ya sea directamente informado por el paciente, o notificado de forma indirecta, en apatía, indecisión y vacilación (siente que se tiene que empujar para trabajar o realizar actividades); 3- Disminución del tiempo real dedicado a actividades o disminución de la productividad (en el hospital, se puntúa 3 si el paciente no pasa por lo menos tres horas al día en actividades (trabajo en el hospital o aficiones) exclusivas de la planta); o 4- ha dejado de trabajar debido a la enfermedad actual (En el hospital, puntúa 4 si el paciente no se involucra en ninguna actividad, excepto las tareas del barrio, o si el paciente no puede realizar las tareas del barrio sin ayuda). Pregunta 8: Retraso (lentitud de pensamiento y expresión; deterioro de la capacidad para concentrarse, disminución de la actividad motora); Respuesta: 0-habla y pensamiento normales, 1- Retraso ligero en la entrevista, 2- Retraso obvio en la entrevista, 3-Entrevista difícil, o 4-Estupor completo. Pregunta 9: Agitación; Respuesta: 0- Ninguno; 1-intranquilidad; 2-Juega con las manos, el pelo, etc; 3-Se mueve, no puede quedarse quieto; 4- Se retuerza las manos, se muerde las uñas, tirones de pelo, se muerde los labios. Pregunta 10: Ansiedad psíquica: 0- Ninguna dificultad, 1-tensión subjetiva e irritabilidad, 2- preocupación acerca de los asuntos de menor importancia, 3 Actitud aprensiva evidente en la cara o en el habla, o 4-Temores expresados sin que se le pregunte. Pregunta 11: Ansiedad somática (concomitantes fisiológicos de la ansiedad, como: - Gastrointestinal: Sequedad de boca, gases, indigestión, diarrea, calambres, eructos - Cardiovasculares: palpitaciones, dolores de cabeza - Respiratorios: hiperventilación, suspiros - Frecuencia urinaria - sudoración); Respuesta: 0-Ausente, 1-leve, 2 moderado, 3-severa, o 4-incapacitante. Pregunta 12. Síntomas somáticos gastrointestinales; Respuesta: 0-No, 1-Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que alguien le anime y / o sensación fuerte en el abdomen; o 2-Dificultad para comer y sin que nadie le anime o requiera laxantes o medicamentos para el intestino o síntomas gastrointestinales. Pregunta 13: Síntomas somáticos generales; Respuesta: 0-Ninguno; 1-Pesadez de las extremidades, la espalda o la cabeza; dolores de espalda, dolor de cabeza o dolores musculares; o pérdida de energía y fatiga; o 2. cualquier síntoma claro puntúa 2. Pregunta 14: Síntomas genitales (síntomas tales como pérdida de la libido, trastornos menstruales); Respuesta: 0-Ausente, 1- Leve o 2-severa. Pregunta 15: Hipocondría; Respuesta: 0-no presente, 1-autoabsorción (corporales); 2-Preocupación por la salud; 3- Quejas frecuentes, petición de ayuda, etc . ; o 4- Delirios de hipocondría. Pregunta 16: Pérdida de Peso; Respuesta: A) Cuando se califica por el historial: 0-No hay pérdida de peso, 1- probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual, o 2- Pérdida de peso definida. B) En la calificación semanal por el psiquiatra de la planta, cuando se miden los cambios reales de peso: 0-menos de 1 libra (500 g) de pérdida de peso en la semana; 1-Más de 1 libra (500 g) de pérdida de peso en la semana; o 2 más 2 libras (1.000 g) de pérdida de peso en una semana. Pregunta 17: Información interna: 0-Reconoce estar deprimido y enfermo; 1-Reconoce la enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, el clima, el exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc . ; o 2-Niega estar enfermo en absoluto.

Impresión Clínica Global: En esta prueba, un profesional de la medicina puntúa la depresión del paciente y si la mejora de la depresión se debe al tratamiento con fármacos. Pregunta 1) Gravedad: Teniendo en cuenta su experiencia clínica total con esta población en particular, ¿cómo está de deprimido el paciente en este momento?

Responda indicando 1 = normal, para nada deprimido, 2 = deprimido en el límite, 3 = ligeramente deprimido, 4 = moderadamente deprimido, 5 = marcadamente deprimido, 6 = muy deprimido, o 7 = entre los pacientes más extremadamente deprimidos. Pregunta 2) Mejora global: puntúe la mejora total del cambio si, a su juicio, la mejora se debe por completo al tratamiento farmacológico. En comparación con su afección en la visita 3, ¿cuánto ha cambiado? Responda con un 1 = ha mejorado mucho, 2 = muy mejorado, 3 = mínimamente mejorado, 4 = sin cambios, 5 = mínimamente peor, 6 = mucho peor, o 7 = muchísimo peor.

Prueba del diario del sueño: Los pacientes deben llamar de 06 a. m. a 10 a. m. y responder a las preguntas siguientes 1) ¿Te has tomado la medicación de estudio anoche? 2) ¿A qué hora te fuiste a dormir anoche? 3) ¿Te quedaste dormido la noche anterior? (Si no, pase a la pregunta 10) 4) ¿Cuánto tiempo le tomó a conciliar el sueño la noche anterior? Horas + Minutos? 5) Ayer por la noche, ¿te despertaste durante la noche después de dormirte? 5a) ¿Cuántas veces, te despertaste después de dormirte? 5b) Después de quedarte dormido por primera vez, ¿cuánto tiempo en total pasaste despierto durante la noche? Horas + Minutos? 6) ¿Cuánto tiempo ha dormido esta noche? Horas + Minutos? 7) ¿A qué hora te levante de la cama para el día? 8) ¿Qué número describe mejor la calidad de tu sueño la noche anterior? (0 = malo y 10 = excelente) 9) ¿Cómo describiría la profundidad de su sueño la noche anterior? (0 = muy ligero y 10 = muy profundo) 10) ¿Qué número describe mejor cómo se sintió en general ayer durante el día?(0 = muy somnoliento y 10 = muy despierto y alerta) 11) ¿Qué número describe mejor su capacidad en cuanto a concentrarse o pensar claramente durante el día ? (0 = malo, 10 = excelente) 12) ¿Qué número describe mejor su sentido de bienestar físico ayer? (0 = malísimo, 10 = excelente) 13) ¿Cómo describiría su capacidad para funcionar durante el día de ayer?(0 = malo y 10 = excelente)

Evaluación telefónica diaria (ETD): En esta prueba, los pacientes llaman para e indicar su estado en relación con lo siguiente: Pregunta 1) Tristeza: En una escala de 0 a 9, lo triste o deprimido que te has sentido en las últimas 24 horas? 0 significa que no te has sentido triste o deprimido en absoluto en las últimas 24 horas y 9 significa que has estado muy deprimido o triste. Presione un número del 0 al 9 que mejor describe sus sentimientos de tristeza. Pregunta 2) Nerviosismo: En una escala de 0 a 9, lo nervioso o ansioso se ha sentido en las últimas 24 horas? 0 significa que no has sentido nervioso o ansioso para nada en las últimas 24 horas y 9 significa que has estado muy nervioso o ansioso. Presione un número del 0 al 9 que mejor describe sus sentimientos de nerviosismo o ansiedad. Pregunta 3) Irritabilidad: En una escala de 0 a 9, con qué facilidad molesto, irritado o molesto has estado en las últimas 24 horas? 0 significa que no has vuelto molesto, irritado o molesto en absoluto en las últimas 24 horas y 9 significa que has estado muy fácilmente molesto, irritado o molesto. Presione un número del 0 al 9 que mejor describe su irritabilidad. Pregunta 4) Falta de energía: En una escala de 0 a 9, cuánto ha sido su nivel de energía es un problema para usted en las últimas 24 horas? 0 significa que has tenido un montón de energía y no ha sentido cansado en absoluto en las últimas 24 horas y 9 significa que has estado muy cansado, débil, o falta de energía. Presione un número del 0 al 9 que mejor describe su falta de energía. Pregunta pensamiento 5) Dificultad: en una escala de 0 a 9, lo difícil ha sido para que usted pueda pensar o concentrarse en las cosas en las últimas 24 horas? 0 significa que has tenido ninguna dificultad para pensar o concentrarse del todo en las últimas 24 horas y 9 significa que ha sido muy difícil para que usted pueda pensar o concentrarse. Presione un número del 0 al 9 que mejor describe su dificultad para pensar o concentrarse. Pregunta 6) Indique de molestias, dolores u otras molestias: En una escala de 0 a 9, la tasa de la cantidad de dolores, dolores u otras molestias físicas en la cabeza, la espalda, el pecho, el vientre, los brazos o piernas que le han molestado en las últimas 24 horas. 0 significa que no has tenido problemas con los dolores, dolores u otras molestias en las últimas 24 horas y 9 significa que sus dolores, dolores u otras molestias han sido extremadamente molestos. Presione un número del 0 al 9 que mejor describa la cantidad de sus dolores, dolores u otras molestias que le han estado molestando. Pregunta 7) Problemas con el sueño: en una escala de 0 a 9, puntúe cuántos problemas tuvo anoche para dormir el tiempo que quería. 0 significa que no tuvo problemas de sueño en absoluto. Es decir, que fue capaz de dormir con facilidad, que ha dormido bien, y que se despertó sintiéndose renovado. 9 significa que tuvo grandes dificultades para conciliar el sueño, ha dormido muy mal, o se despertó sintiéndose exhausto como si no hubiera dormido. Presione un número del 0 al 9 que mejor describa sus problemas con el sueño. Pregunta 8) Dificultad para disfrutar de las cosas: en una escala de 0 a 9, puntúe lo difícil que ha sido disfrutar de las cosas en las últimas 24 horas. Pulse 0 si no ha tenido ningún problema para disfrutar de las cosas. Pulse 9 si no ha sido capaz de disfrutar de nada. O pulse el número de 0 a 9 que mejor describa la cantidad de dificultades que ha tenido para disfrutar de las cosas en las últimas 24 horas. Pregunta 9) cambio global desde su última llamada, si no has cambiado, pulse 1; si se siente mejor, pulse 2; si se siente peor, pulse 3. 9a) «Si mejor» si está un poco mejor, pulse 1; si está mucho mejor, pulse 2; si está muchísimo mejor, pulse 3. 9b) «Si peor» Si está un poco peor, pulse 1; si está mucho peor, pulse 2; si está muchísimo peor, pulse 3.

Cuestionario de Síntomas (Subescala de depresión de 23 elementos): Esta prueba pide a los pacientes que describan cómo se han sentido en las últimas 24 horas con respecto a veintitrés criterios. Se pidió a los pacientes que respondieran sí o no a los criterios. Criterios: cansados, alegres, tristes o nostálgicos, felices, sensación de no valer, no pueden disfrutar, sensación de culpabilidad, sensación de estar bien,, contentos, sensación de desesperación o terrible, pensamiento de la muerte o de morir, disfrutar de uno mismo, deprimido, sensación de ser un fracaso, no está interesado en nada, culparse a sí mismo, pensamientos de terminar con la vida, mirar hacia delante, hacia el futuro, con la sensación de que la vida es mala, sentirse inferior a los demás, sentirse inútil, sienten ganas de llorar y sensación de desesperanza.

DSM-IV: Criterios para el trastorno de depresión mayor

5 Criterios diagnósticos de 296. 2X Trastorno de depresión mayor, episodio único: A) Presencia de un único episodio de depresión mayor. B) El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto sobre Esquizofrenia, esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. C) Nunca ha habido un episodio maniaco, un episodio mixto o un episodio hipomaniaco. Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios tipo maniaco, mixto-como, o la hipomanía son sustancia o inducida por el tratamiento o se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

10 Criterios diagnósticos para el trastorno 296. 3X depresivo mayor, recidivante: A) La presencia de dos o más episodios depresivos mayores. Nota: Para ser considerados episodios separados, tiene que haber un intervalo de al menos 2 meses consecutivos donde no se cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor. B) La episodios depresivos mayores no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia Trastorno, esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. C) Nunca ha habido un episodio maniaco, un episodio mixto o un episodio hipomaniaco. Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios tipo maniaco, mixto-como, o la hipomanía son sustancia o inducida por el tratamiento o se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

20 DSM-IV, Criterios diagnósticos de insomnio relacionados con el trastorno de depresión mayor: A) La queja predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o sueño no reparador, para un 1 mes menos que se asocia a fatiga diurna o alteración de funcionamiento durante el día. B) La alteración del sueño (o secuelas durante el día) provoca malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales, u otras importantes del funcionamiento. C) El insomnio se considera relacionado con el trastorno de depresión mayor, pero es lo suficientemente grave como para merecer una atención clínica independiente. D) La alteración no se explica mejor por otro trastorno del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño narcolepsia, relacionados con la respiración, una parasomnia). E) La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, un fármaco de abuso, un medicamento) o una enfermedad médica.

30 Resultados de Estudio:

Tabla 1. Resumen de la titulación de fluoxetina durante el periodo de tratamiento doble ciego (población por intención de tratar)

Evaluación	Placebo (N = 274)			Eszopiclona 3 mg (N = 269)		
	Total Sujetos de estudio n	Clorhidrato de fluoxetina 20 mg n (%)	Clorhidrato de fluoxetina 40 mg n (%)	Total Sujetos de estudio n	Clorhidrato de fluoxetina 20 mg n (%)	Clorhidrato de fluoxetina 40 mg n (%)
Visita 3	274	274 (100,0 %)	0 (0,0 %)	269	269 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Visita 4	274	274 (100,0 %)	0 (0,0 %)	268	268 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Visita 5	274	274 (100,0 %)	0 (0,0 %)	268	268 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Visita 6	274	274 (100,0 %)	0 (0,0 %)	268	268 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Visita 7 [1]	225	104 (46,2 %)	121 (53,8 %)	224	125 (55,8 %)	99 (44,2 %)
Visita 8	204	91 (44,6 %)	113 (55,4 %)	213	115 (54,0 %)	98 (46,0 %)
Visita 9	195	88 (45,1 %)	107 (54,9 %)	195	103 (52,8 %)	92 (47,2 %)

[1] Si los síntomas depresivos de los sujetos no habían mejorado en opinión del investigador, a continuación, la dosis de fluoxetina se aumentó a 40 mg en la visita 7,

Nota (s): Los porcentajes se calculan sobre la base del número total de sujetos en estudio dentro de cada grupo de tratamiento doble ciego en cada visita. Todos los sujetos se les administró simple ciego con placebo y fluoxetina durante el período de lavado simple ciego,

Tabla 2. Tiempo subjetivo de vigilia después del inicio del sueño (WASO) (minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N = 274)	Eszopiclona 3 mg (N = 269)
4	N	129	138
	Media (SD)	73,5 (69,5)	71,4 (80,3)
	Percentil 25	30. 0	20. 0
	Mediana	55. 8	42. 5
	Percentil 75	90. 0	90. 0
	Mínimo, Máximo	0420	0420
	valor p frente a placebo [2]		0. 0345

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N = 274)	Eszopiclona 3 mg (N = 269)
6	N	117	116
	Media (SD)	73,5 (83,4)	76,5 (88,1)
	Percentil 25	30. 0	15. 0
	Mediana	60. 0	46. 3
	Percentil 75	90. 0	111. 5
	Mínimo, Máximo	0, 600	0605
	valor p frente a placebo [2]		0. 3789
8	N	164	160
	Media (SD)	82,0 (73,2)	63,8 (74,1)
	Percentil 25	36. 3	21. 9
	Mediana	60. 8	43. 1
	Percentil 75	105. 0	80. 1
	Mínimo, Máximo	0, 480	0600
	valor p frente a placebo [2]		0. 0003

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidos entre visita y visita 3 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidos entre la visita 4 y la visita 5. El promedio doble Ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las Visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 3. Tiempo subjetivo de vigilia después del inicio del sueño(WASO) (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N = 274)	Eszopiclona 3 mg (N = 269)
Doble Ciego Promedio	N	242	242
	Media (SD)	84,1 (63,2)	72,6 (58,7)
	Percentil 25	42,9	28,4
	Mediana	73,4	57,4
	Percentil 75	110,8	100,0
	Mínimo, Máximo	0, 490	2350
	valor p frente a placebo [2]		0,0051

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidos entre visita y visita 3 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidos entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble Ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

5

Tabla 4. Latencia del sueño subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N = 274)	Eszopiclona 3 mg (N = 269)
1	N	236	238
	Media (SD)	79,2 (82,8)	62,6 (61,0)
	Percentil 25	33,3	23,6
	Mediana	57,9	43,3
	Percentil 75	94,0	75,0
	Mínimo, Máximo	6668	0435
	valor p frente a placebo [2]		0,0002
2	N	217	224

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N = 274)	Eszopiclona 3 mg (N = 269)
	Media (SD)	64,4 (78,3)	45,0 (52,2)
	Percentil 25	30,0	15,0
	Mediana	45,0	30,0
	Percentil 75	75,0	58,8
	Mínimo, Máximo	1720	0458
	valor p frente a placebo [2]		<0001
3	N	205	217
	Media (SD)	62,9 (74,3)	54,1 (100,9)
	Percentil 25	25,0	15,0
	Mediana	37,5	25,0
	Percentil 75	75,0	60,0
	Mínimo, Máximo	0,611	0, 1058
	valor p frente al placebo [2]		<,0001

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 5. Latencia del sueño subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
4	N	191	207
	Media (SD)	60,0 (68,8)	40,5 (50,5)
	Percentil 25	22,5	15,0
	Mediana	42,5	24,2
	Percentil 75	75,0	45,0
	Mínimo, Máximo	0,665	0,330
	valor p frente al placebo [2]		<0001
6	N	176	189
	Media (SD)	71,4 (122,1)	43,8 (77,3)
	Percentil 25	20,0	12,5
	Mediana	36,3	20,0
	Percentil 75	69,6	45,0
	Mínimo, Máximo	0,1200	0,630
	valor p frente al placebo [2]		<0001
8	N	205	209
	Media (SD)	61. 4 (56. 1)	42. 4 (42. 3)
	Percentil 25	25. 0	15. 5
	Mediana	45. 0	30. 0
	Percentil 75	78. 0	54. 0
	Mínimo, Máximo	0,326	1,254
	valor p frente al placebo [2]		<0001

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 6. Latencia del sueño subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
Promedio doble ciego	N	257	257
	Media (SD)	73,8 (65,4)	53,0 (52,6)
	Percentil 25	33,1	22,5
	Mediana	56,1	39,3
	Percentil 75	92,6	65,0
	Mínimo, Máximo	6,668	4,465
	valor p frente al placebo [2]		<,0001

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 7. Tiempo del sueño total subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
1	N	236	238
	Media (SD)	340,3 (86,3)	375,9 (76,5)
	Percentil 25	281,7	330,0
	Mediana	335,0	380,0
	Percentil 75	391,8	423,8
	Mínimo, Máximo	120, 780	80, 565
	valor p frente al placebo [2]		<,0001
2	N	217	224
	Media (SD)	360,1 (91,6)	393,6 (103,0)
	Percentil 25	300,0	333,1
	Mediana	356,3	397,5
	Percentil 75	420,0	450,0
	Mínimo, Máximo	150, 720	140, 1200
	valor p frente al placebo [2]		0,0001
3	N	205	217
	Media (SD)	373,8 (88,4)	397,3 (88,1)
	Percentil 25	315,0	345,0
	Mediana	375,0	405,0
	Percentil 75	425,0	450,0
	Mínimo, Máximo	135,793	0,660
	valor p frente al placebo [2]		0,0035

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 8. Tiempo del sueño total subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclone 3 mg (N=269)
4	N	191	207
	Media (SD)	370,4 (95,5)	395,6 (87,3)
	Percentil 25	300,0	337,5
	Mediana	371,7	390,0
	Percentil 75	450,0	450,0
	Mínimo, Máximo	60,600	165,653
	valor p frente al placebo [2]		0,0253
6	N	176	189
	Media (SD)	369,9 (95,9)	408,5 (84,3)
	Percentil 25	315,0	360,0
	Mediana	375,0	420,0
	Percentil 75	428,8	472,5
	Mínimo, Máximo	0,720	150,600
	valor p frente al placebo [2]		<,0001
8	N	205	209
	Media (SD)	375,9 (87,2)	405,9 (80,6)
	Percentil 25	321,4	365,0
	Mediana	387,5	411,4
	Percentil 75	439,3	462,1
	Mínimo, Máximo	0,554	60,630
	valor p frente al placebo [2]		0,0009

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 9. Tiempo del sueño total subjetivo (Minutos) (Población por intención de tratar)

Semana [1]	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
Promedio del doble ciego	N	257	257
	Media (SD)	358,8 (75,4)	395,5 (66,9)
	Percentil 25	310,4	353,7
	Mediana	362,8	400,0
	Percentil 75	405,0	441,2
	Mínimo, Máximo	23,556	210,630
	valor p frente al placebo [2]		<,0001

[1] Para cada sujeto, Semana 1 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 3 y la visita 4, Semana 2 = promedio de todas las evaluaciones después de la aleatorización obtenidas entre la visita 4 y la visita 5. El promedio del doble ciego incluye todas las evaluaciones obtenidas de las visitas 3,4,5,6,7 y 8.

[2] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) de los datos de rango-transformado con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

5 Tabla 10. Resumen de los cambios con respecto al valor basal en la Impresión Clínica Global (CGI)-Gravedad (población por intención de tratar)

Visita [1]	Estadísticas	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambios con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
3 (Basal)	N	274		269	
	Media (SD)	4,3 (0,6)		4,3 (0,6)	
	Percentil 25	4,0		4,0	
	Mediana	4,0		4,0	
	Percentil 75	5,0		5,0	
	Mínimo Máximo	2, 6		3, 6	

Visita [1]	Estadísticas	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambios con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
4	N	251	251	245	245
	Media (SD)	4,0 (0,7)	-03 (0,6)	4,0 (0,7)	-0,3 (0,7)
	Percentil 25	4,0	0,0	4,0	-1,0
	Mediana	4,0	0,0	4,0	0,0
	Percentil 75	4,0	0,0	4,0	0,0
	Mínimo	1,6	-3,1	1,6	-4,1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-0,3 (0,0)		-0,3 (0,0)
	Media (SE)				
	Valor p frente al placebo [2]				0,2069

[1] Para cada sujeto, Basal= Promedio de los valores diarios en el IVRS obtenidos antes o con la primera dosis del tratamiento doble ciego.

[2] La comparación por pares de la media del tratamiento con placebo con la media del el tratamiento con eszopiclona se realiza utilizando el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos y el valor basal como covariable. El análisis se realiza utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 11. Resumen de los cambios con respecto al valor basal en la Impresión Clínica Global (CGI)-Gravedad (población por intención de tratar)

Visita [1]	Estadística	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambio con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
5	N	243	243	241	241
	Media (SD)	3,7 (0,8)	-0,6 (0,8)	3,6 (0,9)	-0,8 (0,9)
	Percentil 25	3,0	-1,0	3,0	-1,0
	Mediana	4,0	0,0	4,0	-1,0
	Percentil 75	4,0	-0,0	4,0	0,0
	Mínimo	1,6	-3,2	1,6	-4,0
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-0,6 (0,1)		-0,8 (0,1)
	Media (SE)				
	valor p frente a placebo [2]				0,0364
6	N	233	233	233	233
	Media (SD)	3,4 (1,0)	-0,9 (0,9)	3,2(1,0)	-1,1 (1,0)
	Percentil 25	3,0	-1,0	3,0	-2,0
	Mediana	4,0	-1,0	3,0	-1,0
	Percentil 75	4,0	0,0	4,0	0,0
	Mínimo	1,6	-4,2	1,6	-5,1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-0,9 (0,1)		-1,1 (0,1)
	Media (SE)				
	valor p frente a placebo [2]				0,0367

[1] Para cada sujeto, Basal= Promedio de los valores diarios en el IVRS obtenidos antes o con la primera dosis del tratamiento doble ciego.

[2] La comparación por pares de la media del tratamiento con placebo con la media del el tratamiento con eszopiclona se realiza utilizando el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos y el valor basal como covariable. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 12. Resumen de los cambios con respecto al valor basal en la Impresión Clínica Global (CGI)-Gravedad (población por intención de tratar)

Visita [1]	Estadística	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambio con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
7	N	223	223	222	222
	Media (SD)	3,2 (1,1)	-1,1 (1,2)	3,0 (1,1)	-1,4 (1,1)
	Percentil 25	3,0	-2,0	2,0	-2,0
	Mediana	3,0	-1,0	3,0	-1,0
	Percentil 75	4,0	0,0	4,0	0,0
	Mínimo	1, 5	-4, 1	1,5	-5, 1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-1,1 (0,1)		-1,3 (0,1)
	Media (SE)				
	valor p frente a placebo [2]				0,0380
8	N	200	200	212	212
	Media (SD)	2,7 (1,0)	-1,5 (1,1)	2,5 (1,0)	-1,8 (1,2)
	Percentil 25	2,0	-2,0	2,0	-3,0
	Mediana	3,0	-1,0	2,5	-2,0
	Percentil 75	3,0	-1,0	3,0	-1,0
	Mínimo	1, 5	-4,1	1, 5	-5, 1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-1,5 (0,1)		-1,8 (0,1)
	Media (SE)				
	valor p frente a placebo [2]				0,0124

[1] Para cada sujeto, Basal= Promedio de los valores diarios en el IVRS obtenidos antes o con la primera dosis del tratamiento doble ciego.

[2] La comparación por pares de la media del tratamiento con placebo con la media del el tratamiento con eszopiclona se realiza utilizando el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos y el valor basal como covariable. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

5 Tabla 13. Resumen de los cambios con respecto al valor basal en la Impresión Clínica Global (CGI)-Gravedad (población por intención de tratar)

Visita [1]	Estadística	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambio con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
9	N	236	236	229	229
	Media (SD)	2,7 (1,2)	-1,6(1,2)	2,4(1,2)	-1,9 (1,3)
	Percentil 25	2,0	-3,0	1,0	-3,0
	Mediana	3,0	-2,0	2,0	-2,0
	Percentil 75	4,0	- 1,0	3,0	-1,0
	Mínimo	1, 6	-5, 2	1, 6	-5, 1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-1,6(0,1)		-1,8 (0,1)
	Media (SE)				
	valor p frente a placebo [2]				0,0186
	[2]				
10 (EOT)	N	191	191	188	188
	Media (SD)	2,4 (1,1)	-1,9 (1,2)	2,0 (1,0)	-2,3 (1,2)
	Percentil 25	1,0	-3,0	1,0	-3,0
	Mediana	2,0	-2,0	2,0	-2,0
	Percentil 75	3,0	-1,0	3,0	-1,0
	Mínimo	1, 5	-5, 0	1,5	-5, 1
	Máximo				
	Mínimos cuadrados		-1,8 (0,1)		-2,2 (0,1)

Visita [1]	Estadística	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
		Valor observado	Cambio con respecto al valor basal	Valor observado	Cambio con respecto al valor basal
	Media (SE) valor p frente a placebo [2] Percentil 25				0,0004

[1] Para cada sujeto, Basal= Promedio de los valores diarios en el IVRS obtenidos antes o con la primera dosis del tratamiento doble ciego.

[2] La comparación por pares de la media del tratamiento con placebo con la media del el tratamiento con eszopiclona se realiza utilizando el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos y el valor basal como covariable. El análisis se realiza utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 14. Impresión Clínica Global (CGI) – Mejora global (población por intención de tratar)

Visita	Estadísticas	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
4	N	250	242
	Media (SD)	3,5 (0,7)	3,3 (0,8)
	Percentil 25	3,0	3,0
	Mediana	4,0	3,0
	Percentil 75	4,0	4,0
	Mínimo, máximo valor p frente a placebo [1]	1, 5	0, 5 <,0001
5	N	242	241
	Media (SD)	3,0 (0,8)	2,9 (0,8)
	Percentil 25	3,0	2,0
	Mediana	3,0	3,0
	Percentil 75	4,0	3,0
	Mínimo, máximo valor p frente a placebo [1]	0, 5	1,4 0,0180
6	N	233	233
	Media (SD)	2,8 (0,9)	2,6 (0,9)
	Percentil 25	2,0	2,0
	Mediana	3,0	3,0
	Percentil 75	3,0	3,0
	Mínimo, máximo valor p frente a placebo [1]	1, 5	1, 6 0,0166

[1] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realizó utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 15. Impresión Clínica Global (CGI) – Mejora global (población por intención de tratar)

Visita	Estadística	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
7	N	222	222
	Media (SD)	2,7 (1,1)	2,4 (1,0)
	Percentil 25	2,0	2,0
	Mediana	3,0	2,0
	Percentil 75	3,0	3,0
	Mínimo, máximo valor p frente a placebo [1]	1, 5 -	1, 5 0,0011
8	N	200	211
	Media (SD)	2,2 (0,9)	1,9 (0,9)
	Percentil 25	2,0	1,0
	Mediana	2,0	2,0
	Percentil 75	3,0	3,0
	Mínimo, máximo valor p frente a placebo [1]	1, 4	1, 5 0,0057
9	N	236	229
	Media (SD)	2,2 (1,1)	1,9 (1,0)
	Percentil 25	1,0	1,0
	Mediana	2,0	2,0

Visita	Estadística	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
	Percentil 75	3,0	2,0
	Mínimo, máximo	1, 6	0,6
	valor p frente a placebo [1]		0,0009

[1] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realiza utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 16. Impresión Clínica Global (CGI) – Mejora global (población por intención de tratar)

Visita	Estadística	Placebo (N=274)	Eszopiclona 3 mg (N=269)
10 (EOT)	N	190	188
	Media (SD)	2. 0 (1. 0)	1. 6 (0. 9)
	Percentil 25	1. 0	1. 0
	Mediana	2. 0	1. 0
	Percentil 75	3. 0	2. 0
	Mínimo, máximo	1, 5	0, 5
	valor p frente a placebo [1]		0. 0003

[1] El análisis se llevó a cabo utilizando un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con el tratamiento y el sitio como efectos fijos. El análisis se realiza utilizando el procedimiento MIXED de SAS.

Tabla 17. Disposición del sujeto

Disposición del sujeto	Placebo		Eszopiclona 3 mg	
	n	(%)	n	(%)
Aleatorizado	275	(100,0)	270	(100,0)
Finalizado	185	(67,3)	187	(69,3)
Retirado	89	(32,4)	83	(30,7)
AA	21	(7,6)	17	(6,3)
Violación del protocolo	14	(5,1)	10	(3,7)
Retirada voluntaria	21	(7,6)	19	(7,0)
Perdido para el seguimiento	24	(8,7)	26	(9,6)
No cumplió los criterios de entrada	3	(1,1)	4	(1,5)
Fallo del tratamiento para el insomnio	2	(0,7)	2	(0,7)
Otros	4	(1,5)	5	(1,9)

Nota: Véase en las Figuras 4-14 una representación gráfica de los datos.

5 Los resultados de este estudio demuestran claramente una serie de respuestas únicas y distintas, tanto para el sueño como para la depresión, cuando eszopiclona 3 mg se coadministró con fluoxetina HCK 20 mg o 40 mg al día, como se trata a continuación:

- 10 1. La coadministración de eszopiclona y fluoxetina fue bien tolerada y proporcionó una mejoría rápida y sostenida durante el sueño en pacientes con insomnio secundario relacionado con la depresión. El rápido inicio de la mejoría del sueño es una consideración importante para la terapia adyuvante o la coadministración con un antidepresivo, tal como un SSRI, ya que el efecto antidepresivo demostró un inicio relativamente más lento.
- 15 2. Estos resultados indican que los pacientes a los que se ha co-administrado un sedante (por ejemplo, ISRS más eszopiclona) pueden ser más propensos a ser resistentes a la alteración del sueño recurrente que puede ser una señal de recaída prodrómica.
- 20 3. Se registró una respuesta pronunciada e inmediata del sueño en los tres parámetros del sueño en este ensayo (inicio del sueño, WASO, y TST). Esta respuesta difería en su curso temporal del efecto de aumento observado en la terapia antidepresiva, que se afianzó gradualmente en el transcurso de varias semanas, de la mano con el efecto antidepresivo general que se ve normalmente en este tipo de cohorte de pacientes con depresión mayor. Estos diferentes cursos de tiempo indican que procesos separados, pero relacionados entre sí, potencialmente biológicos están siendo afectados por la eszopiclona, dando lugar a las distintas respuestas de mejora y temporalmente divergentes en el sueño y la depresión.
- 25 4. La coadministración de eszopiclona mejoró significativamente el sueño y aumentó la respuesta antidepresiva en pacientes con trastorno depresivo mayor e insomnio, como lo demuestran los cambios en el HAMD, las tasas de respuesta, y el CGI.
- 30 5. El efecto de aumento observado con eszopiclona era más grande que el observado con agentes utilizados actualmente para la terapia de aumento, tal como el litio.
6. La eszopiclona produjo este efecto de aumento con poco riesgo para los pacientes, mientras que los agentes de aumento actualmente de uso común pueden producir una toxicidad considerable. Además, la coadministración de eszopiclona puede reducir específicamente los acontecimientos adversos indeseables en el sistema nervioso central, tales como agitación, confusión y otros síntomas relacionados con la depresión subyacente.
7. En términos de beneficios potenciales y clínicamente significativos para los pacientes de depresión durante el

inicio del tratamiento, es importante señalar que estos resultados indican que la eszopiclona puede ayudar a aliviar el empeoramiento del sueño durante la introducción de los antidepresivos. El insomnio es una queja común durante el inicio del tratamiento, y estos síntomas pueden estar relacionados con el tratamiento antidepresivo elegido por el médico, no la depresión subyacente.

5 8. El efecto observado de aumento al final del periodo de tratamiento de 8 semanas en este estudio fue más pronunciado en los pacientes más severamente deprimidos.

9. Estos resultados sugieren que el efecto de aumento puede aplicarse a pacientes deprimidos de novo, pacientes con depresión recurrente, así como a pacientes con depresión refractaria.

10. El tamaño del efecto de aumento observado creció gradualmente con el tiempo.

10 11. Bastante inesperadamente, menos pacientes de este estudio requirieron escalada de dosis de antidepresivos a dosis superiores de fluoxetina, lo que indica que la coadministración de eszopiclona proporciona un efecto ahorrador de dosis. Un efecto ahorrador de dosis puede dar lugar a mejoras significativas en la eficacia, tolerabilidad y una mayor adherencia a la terapia antidepresiva, así como a ahorro de costes para los pagadores de la atención médica. Además, otro impacto de un efecto ahorrador de dosis resultante de la coadministración de un sedante como eszopiclona es que es menor la probabilidad de que se necesite un segundo agente antidepresivo para tratar la depresión.

15 12. Estos resultados indican que la coadministración de eszopiclona puede tener el efecto de reducir la recaída en la depresión. En este estudio, el tamaño del efecto de aumento crece gradualmente con el tiempo, de la mano con el efecto antidepresivo, lo que lleva a una mayor mejoría de la depresión en el grupo de terapia combinada. Estos resultados sugieren que estos pacientes que reciben coadministración, especialmente si reciben tratamiento crónico o a largo plazo con eszopiclona, pueden ser menos propensos a sufrir una recaída en la depresión.

20 13. Estos resultados también sugieren que la coadministración o administración de eszopiclona puede retrasar la recaída de depresión: la recaída en la depresión puede ser la aparición súbita en algunos pacientes, mientras que para otros puede ser considerada como una disminución gradual del estado de ánimo y la función que disminuye con el tiempo a medida que el paciente se aproxima al estado de recaída. El tamaño del efecto de aumento observado en este estudio, en sí mismo, puede retrasar la aparición de la recaída en la depresión debido a la magnitud del efecto en las medidas de depresión de los pacientes que experimentan una disminución gradual. Los pacientes que experimentan aparición repentina de la recaída en la depresión también pueden beneficiarse potencialmente de la terapia de reemplazo ya que la magnitud del efecto de la administración de eszopiclona puede mantener los síntomas por encima de un umbral de "recaída en la depresión".

25 14. Estos resultados también sugieren que la eszopiclona puede proteger contra la depresión recurrente por sí misma, después de la retirada del tratamiento antidepresivo, por la supresión de insomnio recurrente o afectando a un proceso desconocido distinto en el sistema nervioso central que podría desencadenar o sostener la aparición de los síntomas de la depresión.

Ejemplo 2

40 **Eszopiclona adyuvante con fluoxetina para el trastorno depresivo mayor y el insomnio:** Efectos sobre el sueño

El insomnio y la depresión a menudo coexisten. Este estudio evaluó la eficacia de eszopiclona para el insomnio asociado con MDD fluoxetina durante el tratamiento concurrente.

45 **Métodos:** los pacientes (n = 545) cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y el insomnio, incluyendo la latencia del sueño reportados (SL) ≥ 30 min (mediana 73 minutos), tiempo despierto después del inicio del sueño (WASO) ≥ 45 min (mediana de 90 minutos), y tiempo de sueño (TST) ≤ 6 . 5h totales (mediana 294 min). Todos los pacientes recibieron QAM fluoxetina, y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento doble ciego con 3 mg o placebo QHS eszopiclona durante 8 semanas. Subjetiva del sueño y la función diurna fueron evaluados semanalmente.

50 **Resultados:** en comparación con el placebo, eszopiclona se asoció con un número significativamente menor SL y mayor TST en cada semana de tratamiento ($p < 0,03$); WASO significativamente menor en las semanas 1, 3-5 y 7-8 ($p < 0,04$); Las calificaciones más altas en todo el periodo de tratamiento en la calidad del sueño y la profundidad ($p < 0,005$); y las calificaciones más altas de alerta durante el día, la capacidad de concentración, y el bienestar ($p \leq 0,02$). Fue bien tolerada El tratamiento combinado. Sabor desagradable fue más frecuente con eszopiclona.

55 **Conclusiones:** la coadministración de eszopiclona con fluoxetina fue bien tolerada y se asoció con una mejoría rápida y sostenida de los síntomas del sueño y durante el día en los pacientes con trastorno depresivo mayor y el insomnio. La rápida mejoría del sueño con eszopiclona adyuvante puede ser importante, dado el inicio relativamente lento de efectos antidepresivos con ISRS.

60

Ejemplo 3

Eszopiclona adyuvante y fluoxetina en el TDM y el insomnio: efectos sobre la depresión

5 El insomnio a menudo coexiste con depresión. Este estudio evaluó la coadministración de eszopiclona y fluoxetina en pacientes deprimidos con insomnio co-mórbido.

10 Métodos: los pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para el nueva TDM e insomnio recibieron 20 mg de fluoxetina todos los días más o3 mg de eszopiclona (n = 275) o placebo (n = 270) cada noche durante 8 semanas. La eficacia se evaluó mediante HAMD 17 y la Mejora de la Impresión Clínica Global (CGI-I) y la gravedad (CGI-S). Respuesta = 50 % de disminución de HAMD17 basal; remisión = HAMD17≤7.

15 Resultados: la coadministración DE eszopiclona produjo cambios significativamente mayores en Puntuaciones de HAMD-17 en la Semana 4 (-9,9 vs -8,5 para placebo, p = 0,02) con una mejoría progresiva en la semana 8 (-13,8 vs -11,8, p <0,001). En la semana 8, un número significativamente mayor de pacientes respondieron a eszopiclona (74 % vs 61 %, p <0,009) y remitieron (54 % vs 41 %, p <0,02). Incluso con la eliminación de los elementos de insomnio, no se encontraron diferencias significativas en la semana 8 (p <0,03). Las diferencias en la HAMD 17 fueron mayores en los pacientes con depresión más grave (valores iniciales de HAMD 17≥22). Las puntuaciones de CGI-I y CGI-S fueron significativamente mayores con la administración conjunta de eszopiclona (p <0,05). Los incrementos de la dosis de fluoxetina fueron menos frecuentes con eszopiclona en (44 % vs 54 %, p <0,05). El tratamiento fue bien tolerado; los abandonos debidos a acontecimientos adversos fueron comparables.

20 Conclusiones: La coadministración de eszopiclona / fluoxetina aumentó significativamente la respuesta antidepressiva en pacientes con trastorno de depresión mayor e insomnio. La respuesta del sueño se produjo inmediatamente, seguida del aumento de la respuesta antidepressiva.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica, que comprende un agente sedante y un inhibidor de la recaptación de serotonina donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clominpramine, femoxetina, indaplina, alaprolclato, cericlamina o ifoxetina,
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es fluoxetina.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es escitalopram.
- 20 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una anomalía del sueño, insomnio, o en el tratamiento de la depresión.
6. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una anomalía del sueño, insomnio o en el tratamiento de la depresión.
- 25 7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha anomalía del sueño es la dificultad para conciliar el sueño, la dificultad para permanecer dormido, o despertarse demasiado temprano.
- 30 8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho insomnio es insomnio transitorio.
- 35 9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho insomnio es insomnio a corto plazo.
10. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho insomnio es insomnio crónico.
- 40 11. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha depresión es un trastorno de depresión mayor.
- 45 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia con antidepresivos, o para provocar un efecto ahorrador de dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo, o para mejorar la eficacia de la terapia antidepresiva en un paciente que sufre depresión, o para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió el tratamiento con antidepresivos, o para mejorar la tolerabilidad de la terapia con antidepresivos en un paciente que sufre depresión.
- 50 13. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para el aumento de la terapia antidepresiva en un paciente sometido a terapia antidepresiva, donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 14. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para reducir la recaída en la depresión en un paciente que recibió tratamiento antidepresivo, donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal solvato, clatrato, polimorfo, o co -cristal farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 15. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para provocar un efecto ahorrador de dosis en un paciente sometido a tratamiento con un antidepresivo, donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable, mismo y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 65 16. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para mejorar la eficacia de la terapia con antidepresivos en un paciente que sufre depresión, donde dicho agente sedante

es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 17. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante en la fabricación de un medicamento para la mejora de la tolerabilidad de la terapia con antidepresivos en un paciente que sufre depresión; donde dicho agente sedante es eszopiclona o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho antidepresivo es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo o cocrystal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 18. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde dicho inhibidor de la recaptación de la serotonina es citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, clomipramine, femoxetina, indaplina, alaproclato, cericlamina o ifoxetina,
- 15 19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, donde la eszopiclona es para administra crónica o a largo plazo.

Figura 1

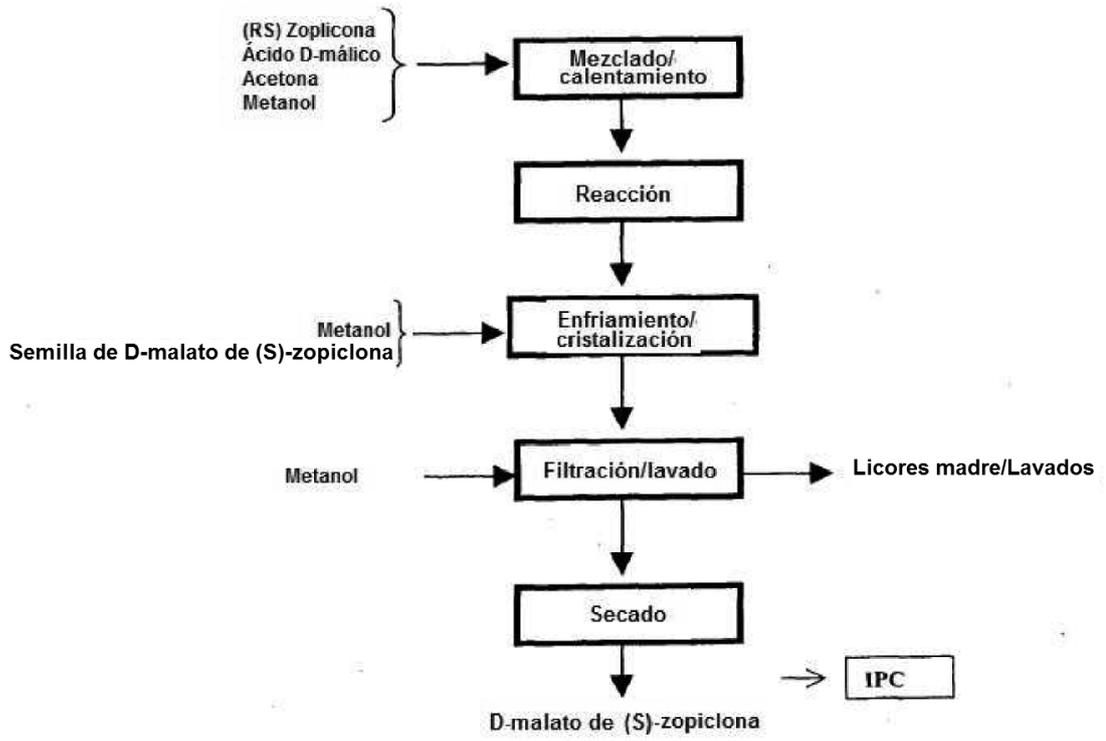


Figura 2

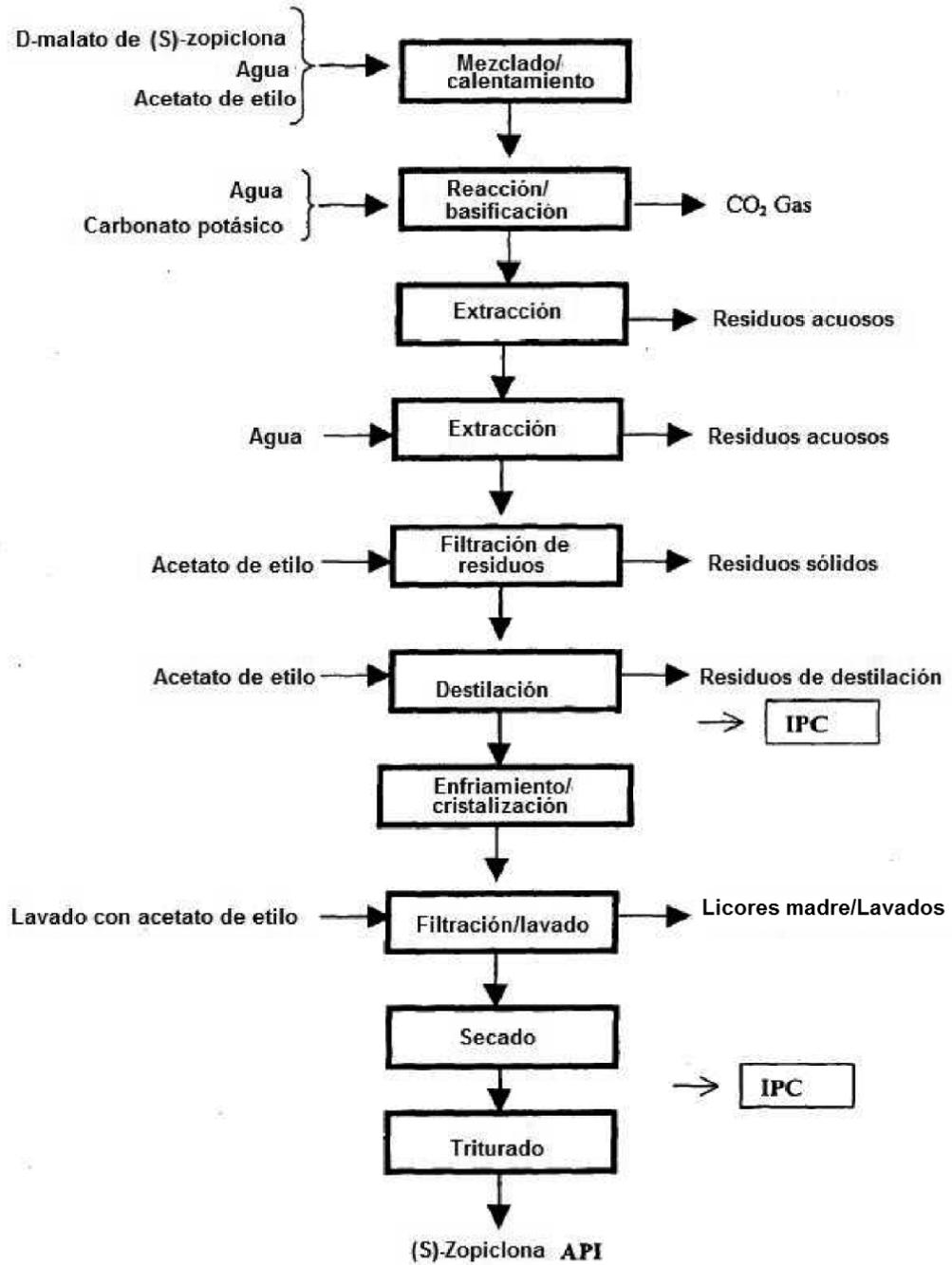


Figura 3

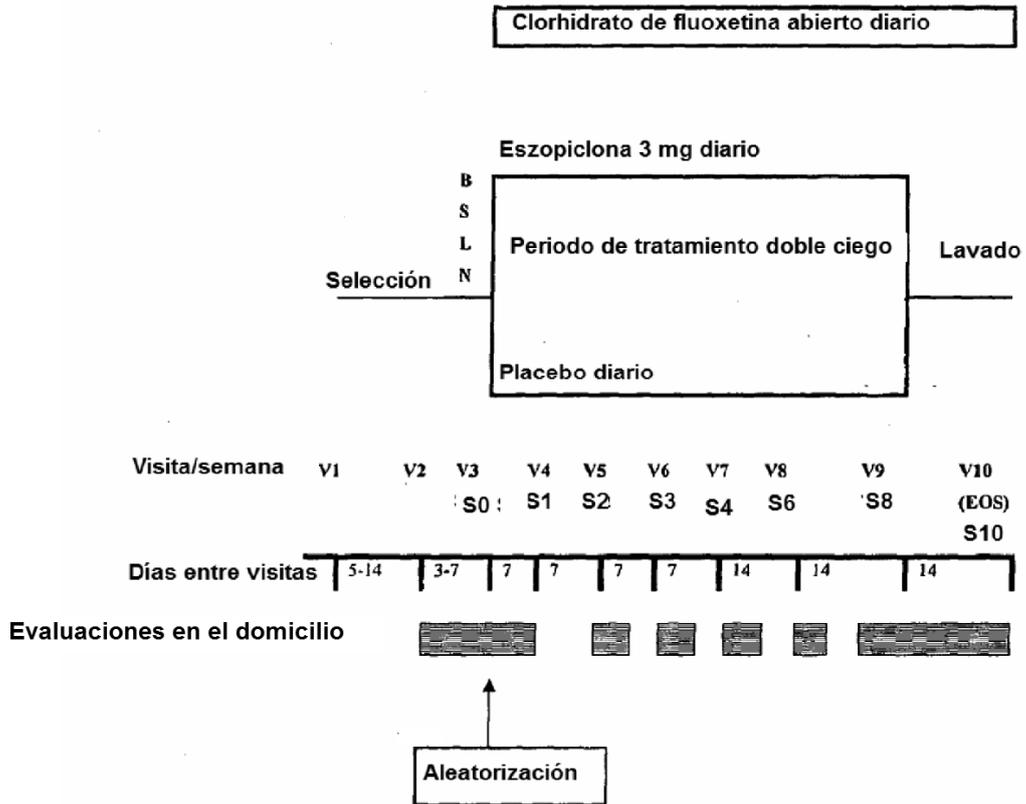


Figura 4

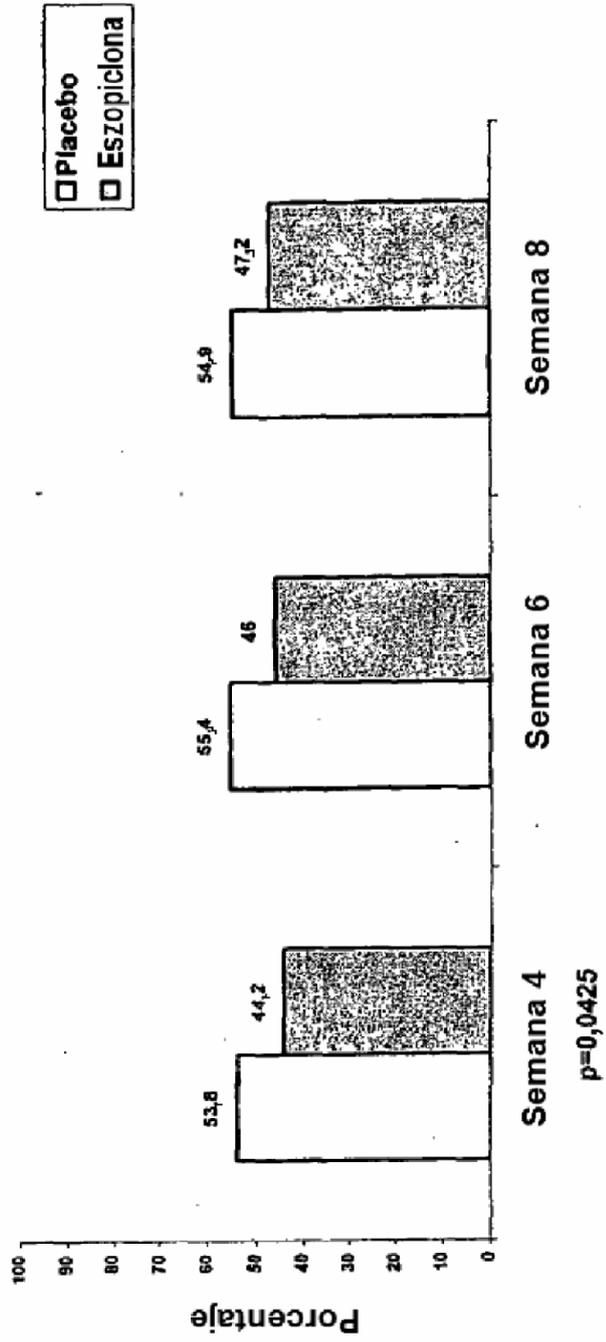


Figura 5

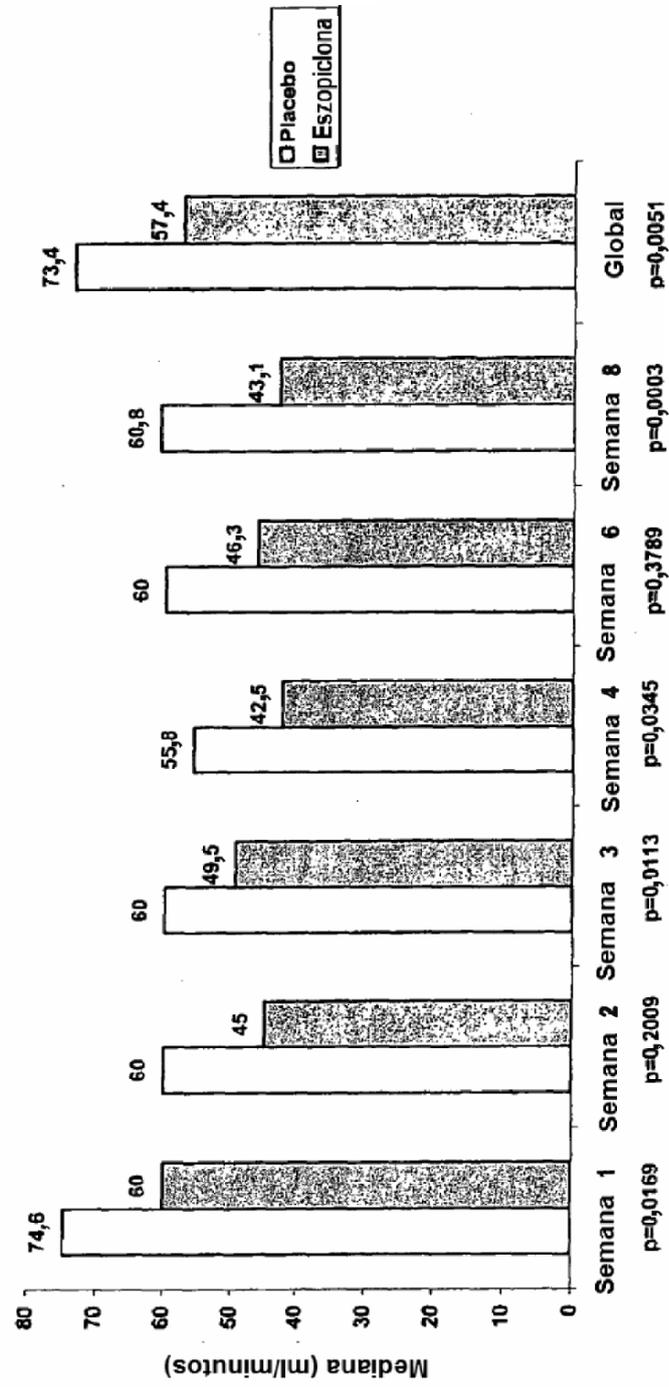


Figura 6

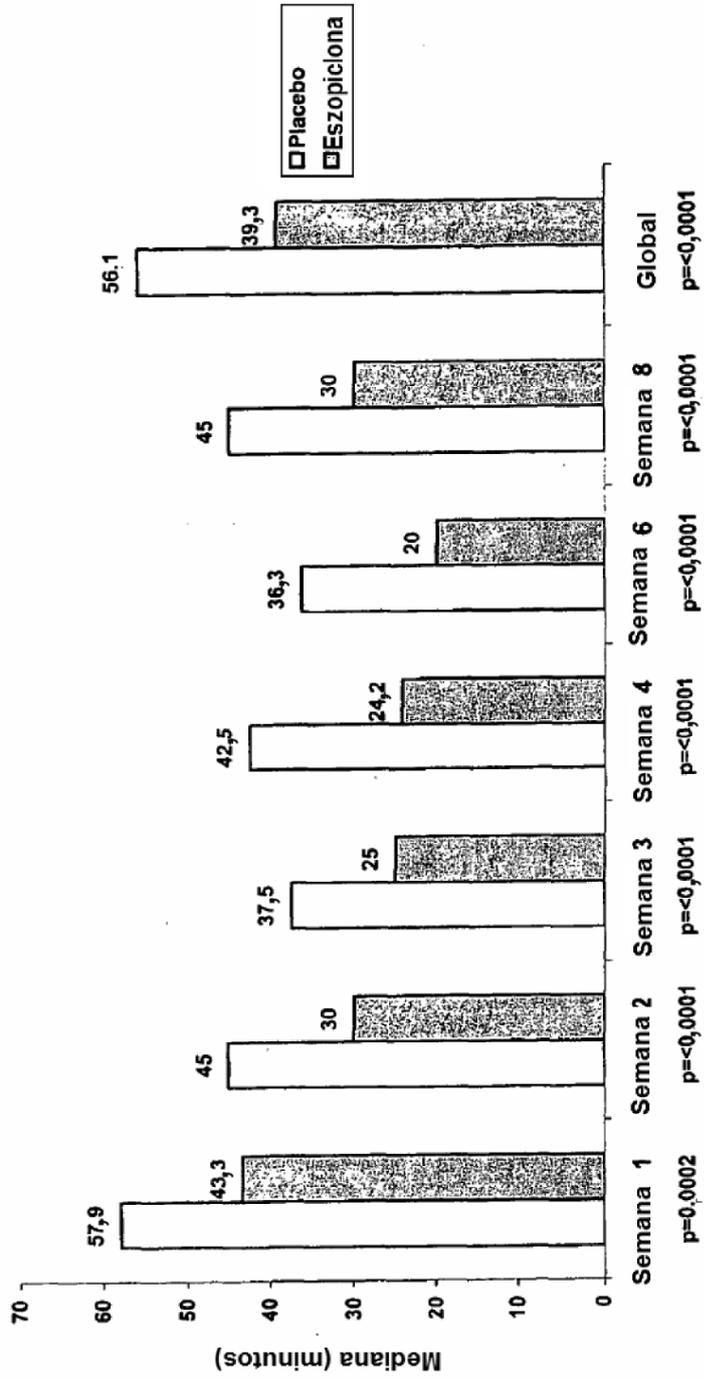


Figura 7

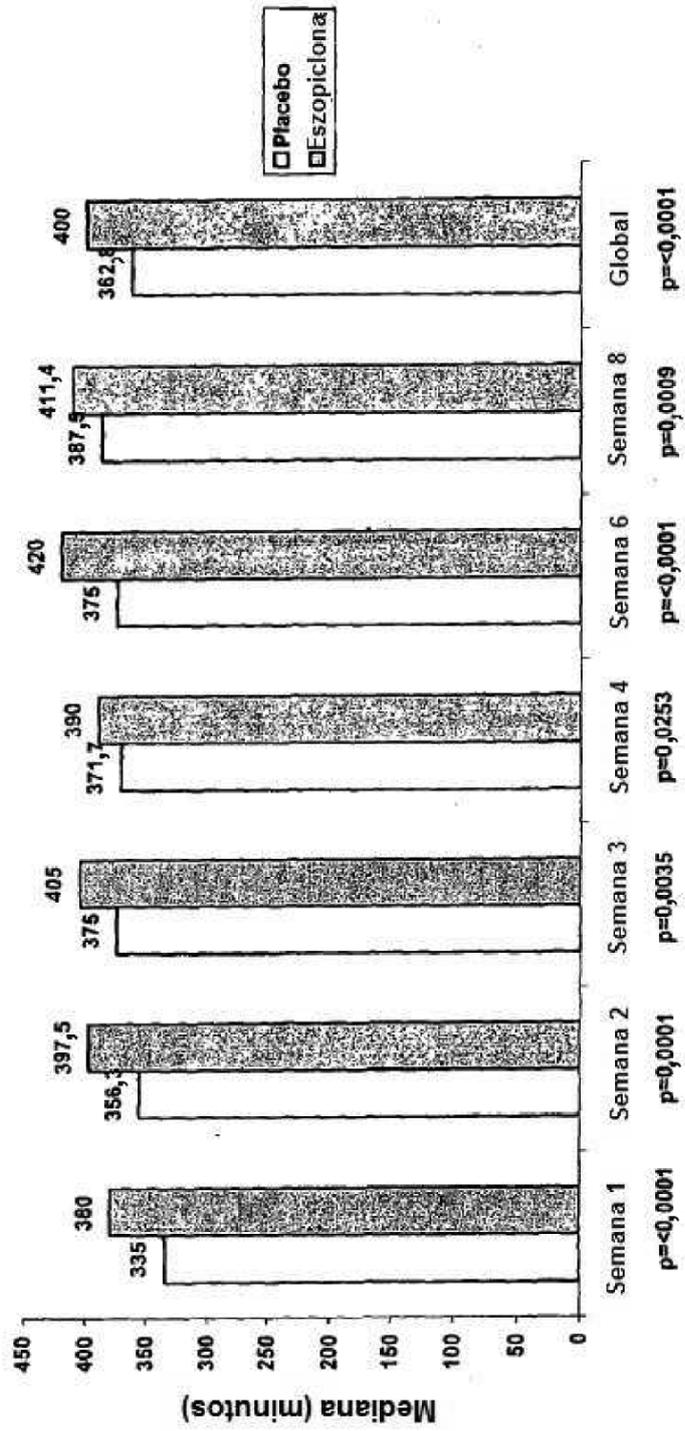


Figura 8

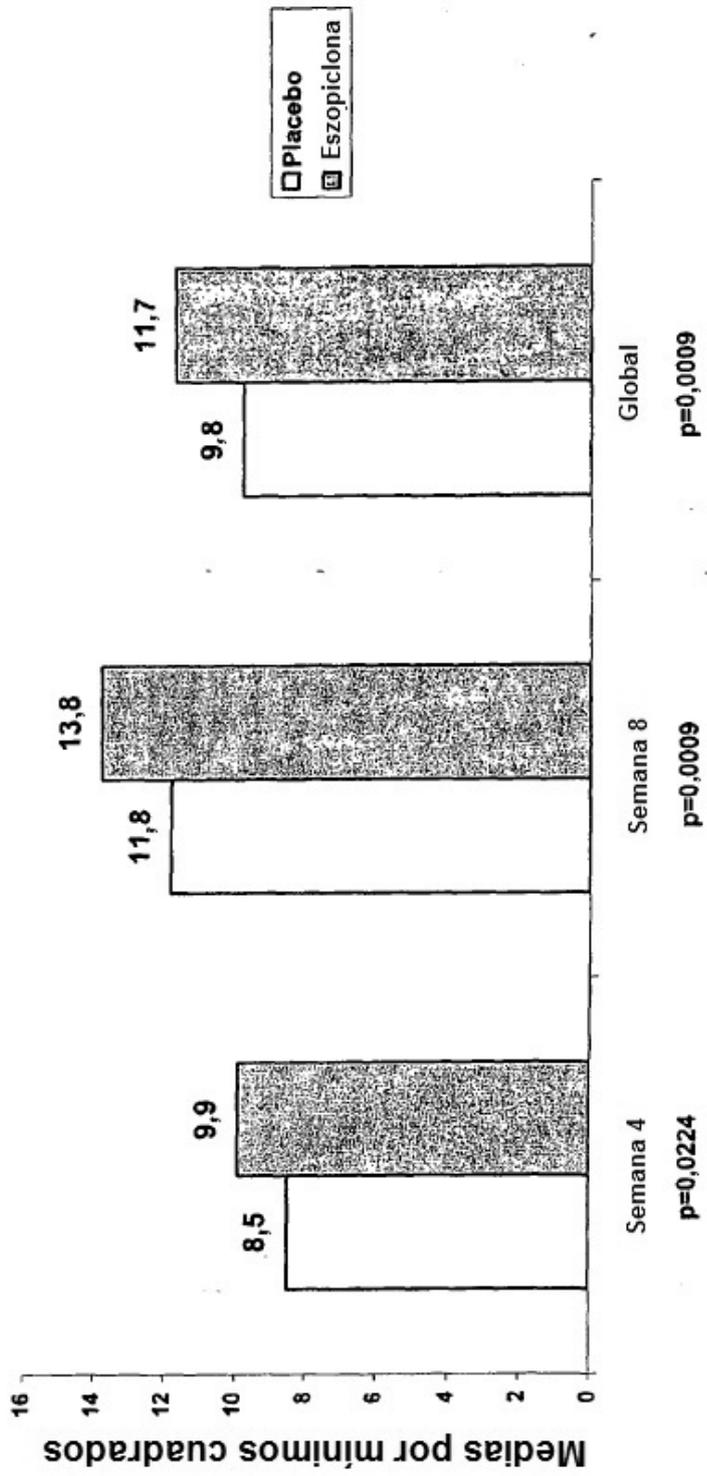


Figura 9

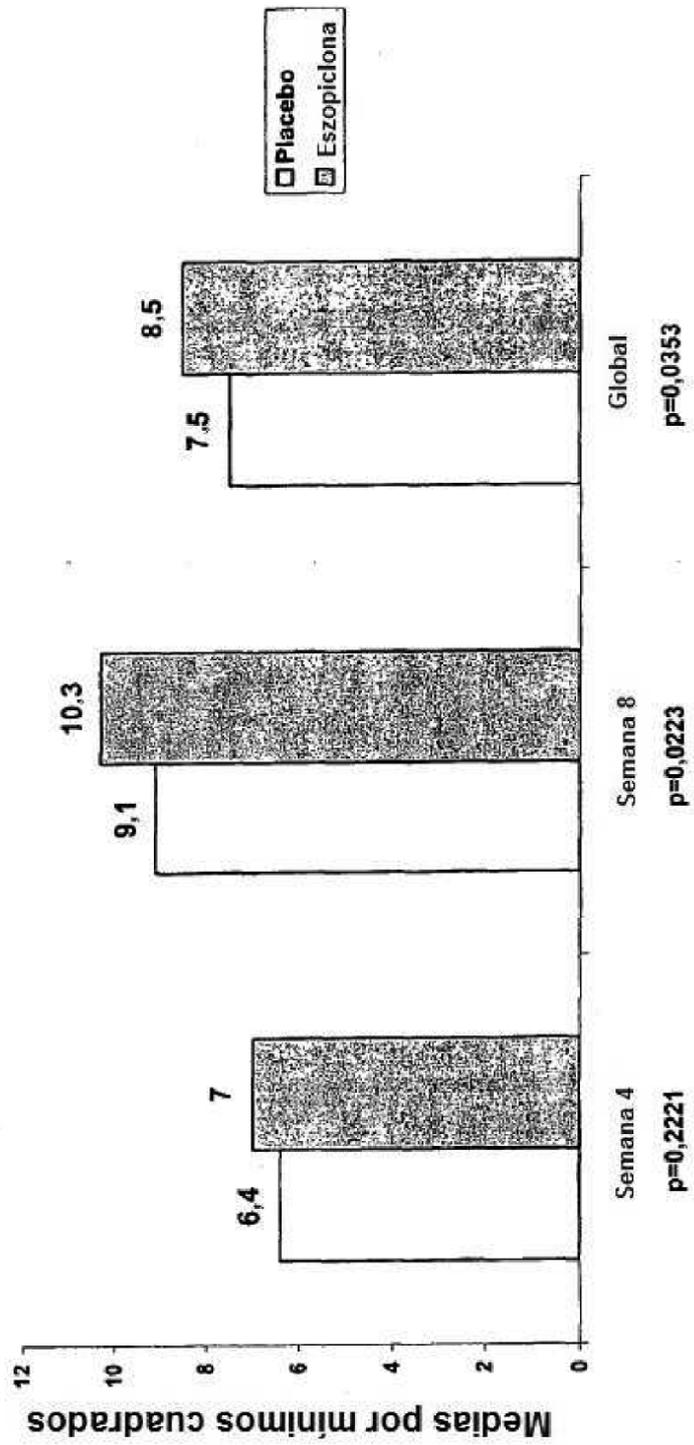


Figura 10

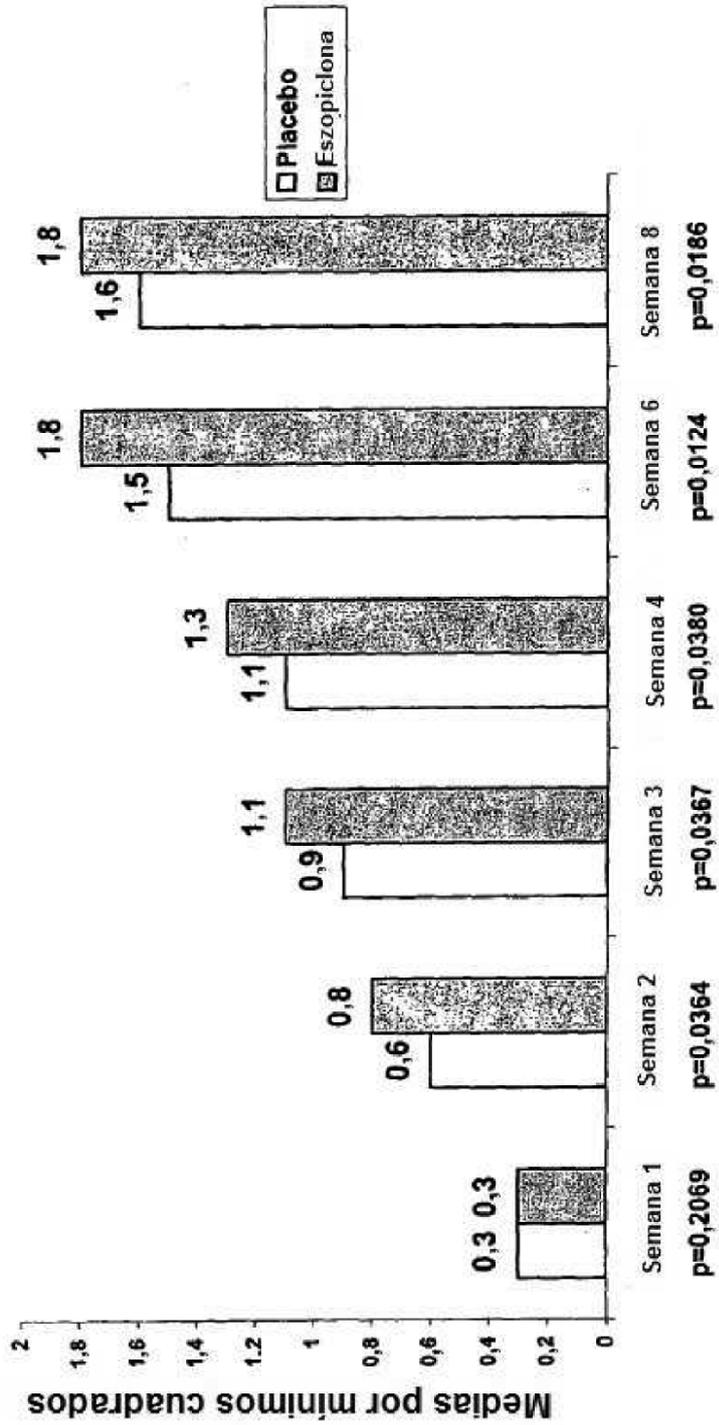


Figura 11

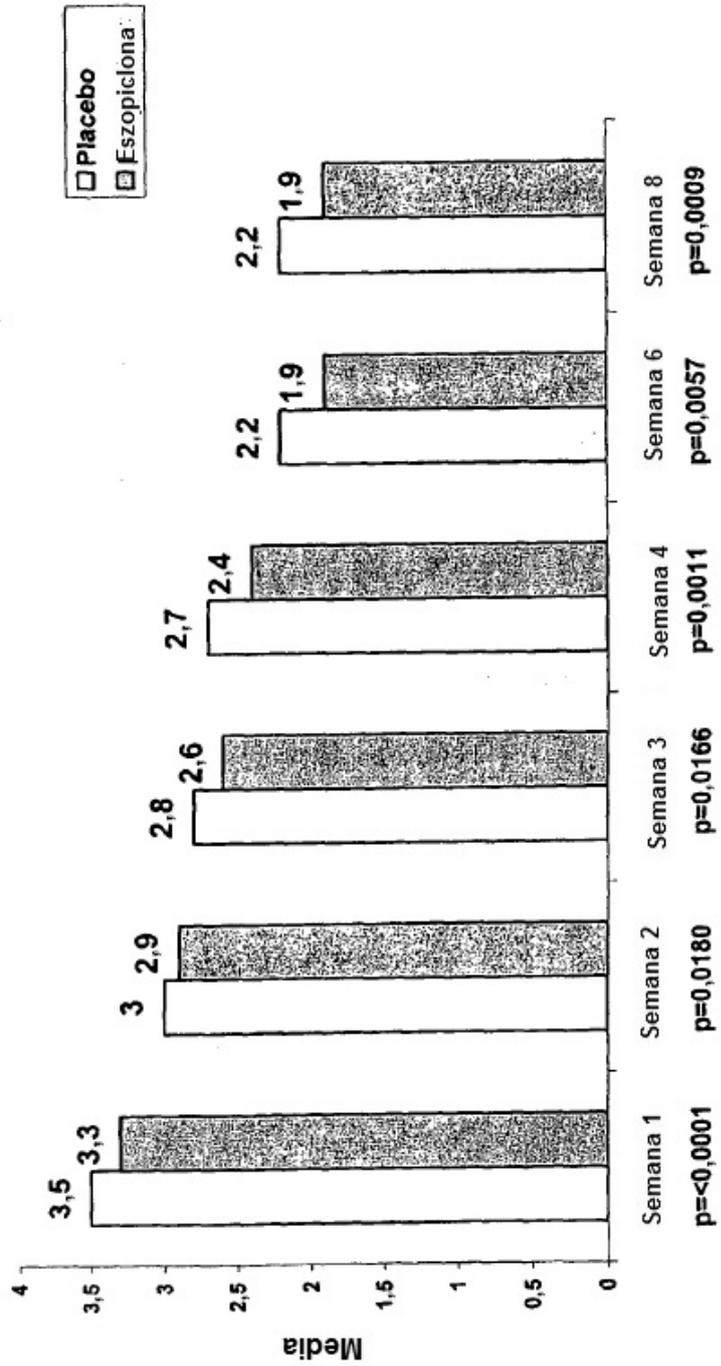


Figura 12

190 - 052: Tiempo hasta el inicio del 50% de la respuesta antidepressiva en las puntuaciones HAM-D6 (Maler)

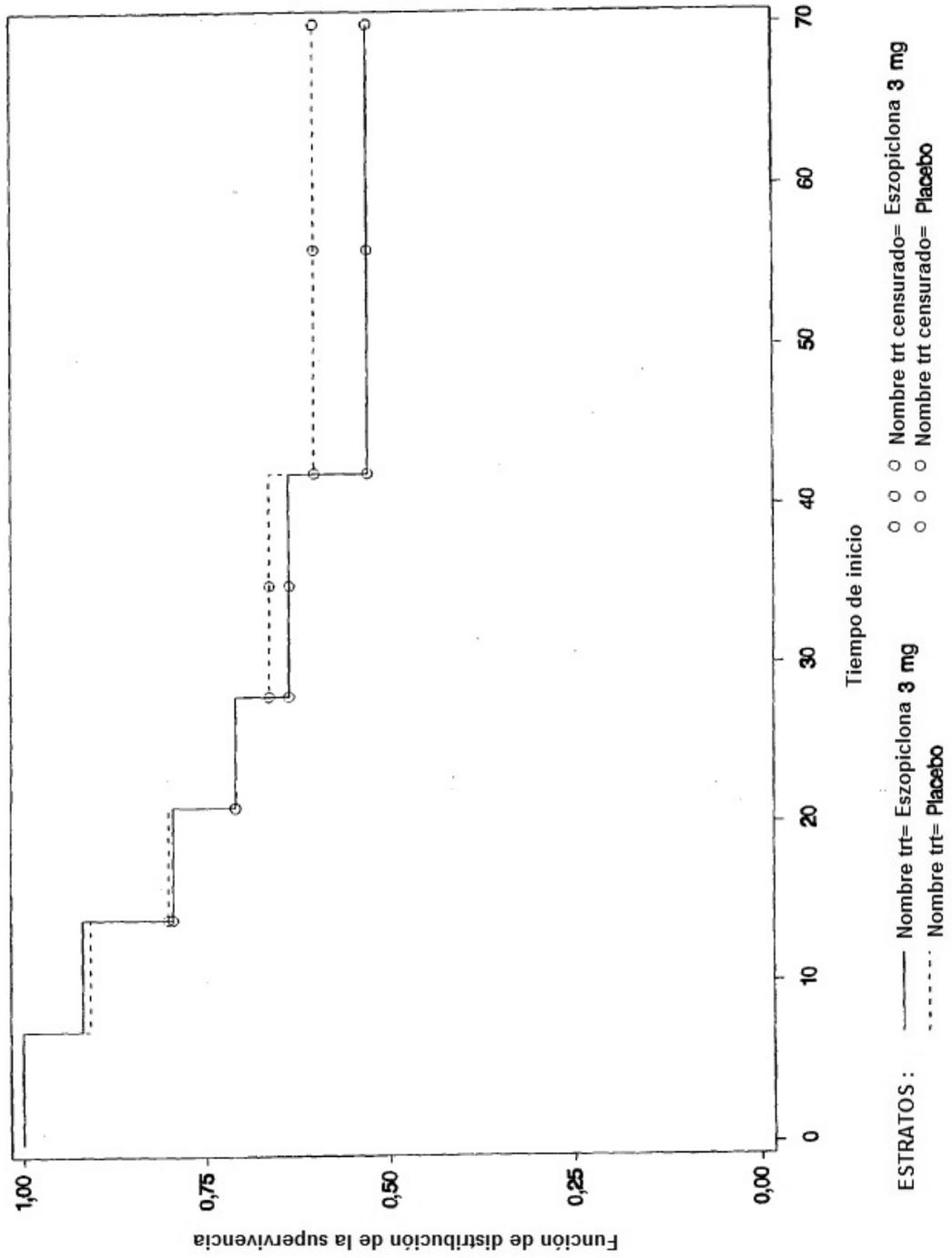


Figura 13

190-052: Tiempo hasta el inicio del 30% de la respuesta antidepressiva en las puntuaciones HAM-D6 (Mater)

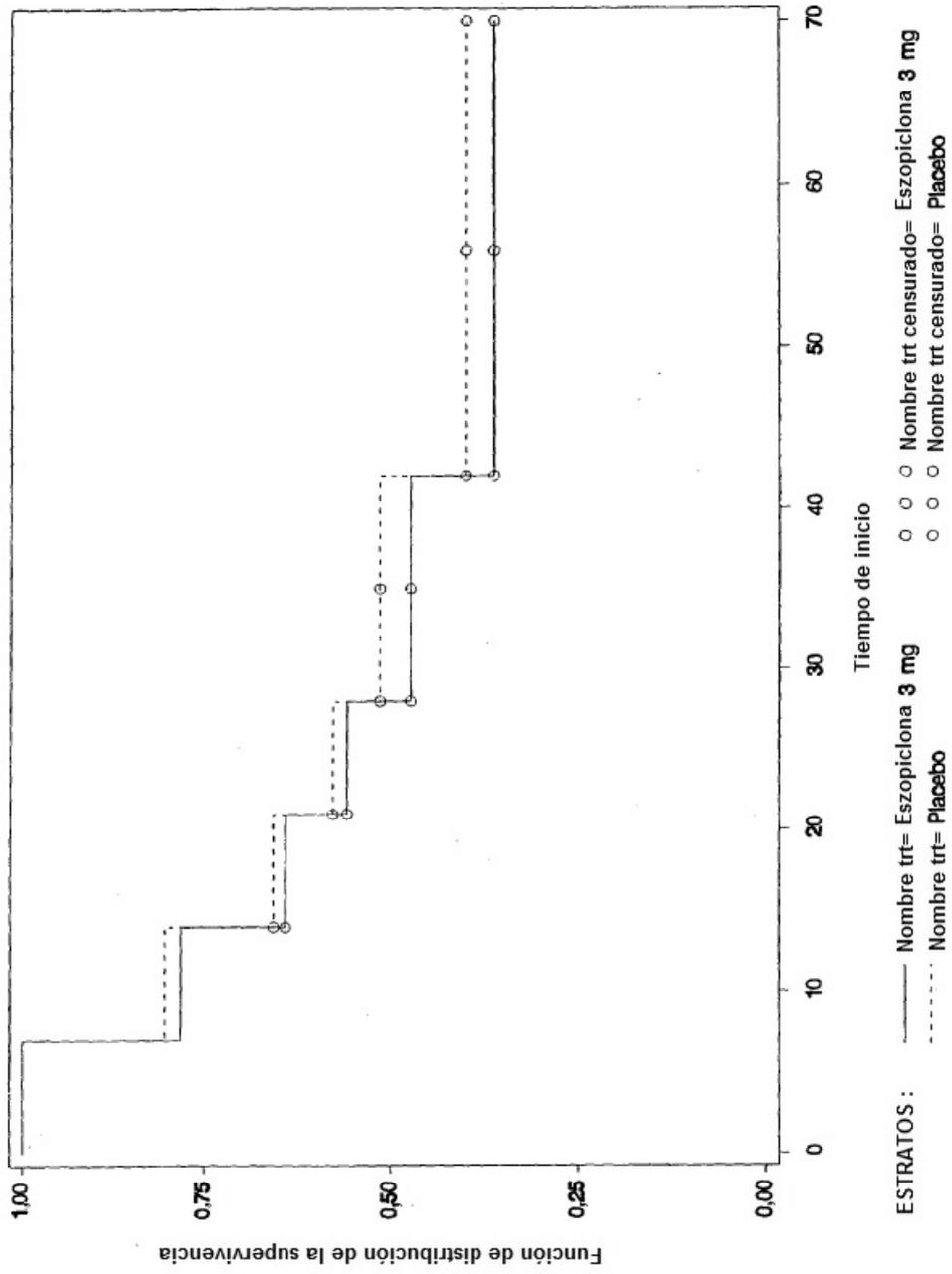


Figura 15

Encuesta de Salud SF-36V2™			
INSTRUCCIONES: Responda a todas las preguntas. Algunas preguntas se pueden parecer a otras, pero cada una es diferente. Tómese su tiempo para leer y responder cuidadosamente cada pregunta marcando con una "X" el cuadrado que mejor represente su respuesta. Marque solo una respuesta			
Fecha de cumplimentación por el sujeto _____ dd / mm / aa			
1. En general, usted diría que su salud es: Excelente <input type="checkbox"/> Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/>			
2. Comparando su Salud con la de un año atrás, como diría Ud. que en general, está su Salud ahora? Mucho mejor <input type="checkbox"/> Algo mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Algo peor <input type="checkbox"/> Peor <input type="checkbox"/>			
3. - Las siguientes preguntas son sobre las actividades que usted haría en un día normal. ¿Su estado de salud actual le limita para realizar estas actividades? Si es así, ¿cuánto?			
	Sí, muy limitado	Sí, un poco limitado	NO, nada limitado
a. Esfuerzo intensos; correr, levantar objetos pesados, o participación en deportes que requieren gran esfuerzo.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
b. Esfuerzos moderados; mover una mesa, barrer, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o al golf.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
c. Levantar o acarrear bolsa de la compra.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
d. Subir varios pisos por las escaleras.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
e. Subir un solo piso por las escaleras.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
f. Agacharse, arrodillarse o inclinarse.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
g. Caminar más de 1,5 kilómetros	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
h. Caminar varias manzanas.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
i. caminar una sola manzana.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
j. Bañarse o vestirse solo.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. - Durante la última semana ¿ Ha tenido Ud. alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en el desempeño de sus actividades diarias a causa de su salud física ?			
	Sí	NO	
a. Redujo la cantidad de tiempo dedicada a su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
b. Hizo menos de lo que le hubiera gustado hacer.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
c. Estuvo limitado en su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
d. Tuvo dificultad para realizar su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
5. Durante la última semana ¿ Ha tenido Ud. alguno de estos problemas en su trabajo o en el desempeño de sus actividades diarias como resultado de problemas emocionales (sentirse deprimido o con ansiedad) ?			
	Sí	NO	
a. Ha reducido el tiempo dedicado su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
b. Ha logrado hacer menos de lo que hubiera querido.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
c. Hizo su trabajo u otra actividad con menos cuidado que el de siempre.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
6. Durante el último mes, ¿ En que medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus <i>actividades sociales normales</i> con la familia, amigos o su grupo social?			
De ninguna manera <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Moderadamente <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/>			

Continúa

04-091001

Figura 16

Encuesta de Salud SF-36V2™			
INSTRUCCIONES: Responda a todas las preguntas. Algunas preguntas se pueden parecer a otras, pero cada una es diferente. Tómese su tiempo para leer y responder cuidadosamente cada pregunta marcando con una "X" el cuadrado que mejor represente su respuesta. Marque solo una respuesta			
Fecha de cumplimentación por el sujeto _____ / _____ / _____ dd / mm / aa			
1. En general, usted diría que su salud es: Excelente <input type="checkbox"/> Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/>			
2. Comparando su Salud con la de un año atrás, como diría Ud. que en general, está su Salud ahora? Mucho mejor <input type="checkbox"/> Algo mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Algo peor <input type="checkbox"/> Peor <input type="checkbox"/>			
3. - Las siguientes preguntas son sobre las actividades que usted haría en un día normal. ¿Su estado de salud actual le limita para realizar estas actividades? Si es así, ¿cuánto?			
	Sí, muy limitado	Sí, un poco limitado	NO, nada limitado
a. Esfuerzo intensos; correr, levantar objetos pesados, o participación en deportes que requieren gran esfuerzo.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
b. Esfuerzos moderados; mover una mesa, barrer, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o al golf.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
c. Levantar o acarrear bolsa de la compra.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
d. Subir varios pisos por las escaleras.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
e. Subir un solo piso por las escaleras.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
f. Agacharse, arrodillarse o inclinarse.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
g. Caminar más de 1,5 kilómetros	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
h. Caminar varias manzanas.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
i. caminar una sola manzana.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
j. Bañarse o vestirse solo.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. - Durante la última semana ¿ Ha tenido Ud. alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en el desempeño de sus actividades diarias a causa de su salud física ?			
	Sí	NO	
a. Redujo la cantidad de tiempo dedicada a su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
b. Hizo menos de lo que le hubiera gustado hacer.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
c. Estuvo limitado en su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
d. Tuvo dificultad para realizar su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
5. Durante la última semana ¿ Ha tenido Ud. alguno de estos problemas en su trabajo o en el desempeño de sus actividades diarias como resultado de problemas emocionales (sentirse deprimido o con ansiedad) ?			
	Sí	NO	
a. Ha reducido el tiempo dedicado su trabajo u otra actividad.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
b. Ha logrado hacer menos de lo que hubiera querido.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
c. Hizo su trabajo u otra actividad con menos cuidado que el de siempre.....	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	
6. Durante el último mes, ¿ En que medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus <i>actividades sociales normales</i> con la familia, amigos o su grupo social?			
De ninguna manera <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Moderadamente <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/>			

Continúa